

Université de Montréal

**Impact du sexe et du profil génétique sur la sécrétion d'insuline dans une
cohorte de patients atteints de Fibrose Kystique**

par

Belson Linda

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

En vue de l'obtention du grade de M.Sc.

En nutrition

Juillet 2012

© Belson Linda, 2012

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
Impact du sexe et du profil génétique sur la sécrétion d'insuline dans une cohorte de
patients atteints de Fibrose Kystique

présenté par Belson Linda
a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jean-Marie Ékoé

Président-rapporteur

Dr Rémi Rabasa-Lhoret

Directeur de recherche

Dr André Cantin

Membre du jury

Résumé

Introduction : La Fibrose Kystique (FK) est la maladie autosomique récessive la plus fréquente chez les Caucasiens et est due à une mutation du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), codant pour un canal chlore. La principale mutation est la délétion de l'acide aminé phénylalanine en position 508. En raison de l'augmentation de l'espérance de vie, de nouvelles complications telles que le diabète associé à la FK (DAFK) ont vu le jour. Le DAFK semble principalement dû à un défaut de sécrétion d'insuline. Des études ont montré que les femmes et les personnes homozygotes $\Delta F508$ ont un risque plus élevé de développer le DAFK.

Objectifs : Comparer la sécrétion d'insuline entre les hommes et les femmes FK selon leur génotype CFTR.

Notre **hypothèse** était que les femmes FK présentaient une sécrétion d'insuline moins élevée que des hommes.

Méthodes : Deux cents sujets adultes sans diabète connu ont été recrutés dans la clinique de FK du CHUM et inclus dans cette étude. Cent seize ont été revus après un suivi de 24 ± 10 mois. Leur génotype CFTR a été extrait à partir des dossiers médicaux. Tous les sujets ont subi une hyperglycémie provoquée par voie orale de 2-h (HGPO) afin de déterminer leur tolérance au glucose : normale (NGT), intolérance (IGT) ou DAFK. Des échantillons de sang ont été prélevés aux temps 0, 30, 60, 90, et 120 min de l'HGPO. À partir de ces derniers, la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline des sujets ont été évaluées en utilisant les indices de Stumvoll et les aires sous la courbe de l'insuline durant l'HGPO.

Résultats : Pour une excursion glycémique comparable, il y avait des différences significatives dans les concentrations d'insuline entre les hommes et les femmes et selon le génotype CFTR. Ainsi, les femmes et les sujets hétérozygotes avaient des concentrations d'insuline plus élevées que les hommes et les sujets homozygotes. Cela restait significatif quelle que soit leur tolérance au glucose. Le calcul du

disposition index représentant la sécrétion d'insuline ajustée pour le degré de sensibilité à l'insuline a suggéré une sécrétion d'insuline plus élevée chez les femmes que les hommes. Le suivi prospectif nous a permis de déterminer que cette sécrétion plus élevée d'insuline était associée à une évolution plus favorable pour la tolérance au glucose. Fait intéressant, cette constatation n'était vraie que pour les femmes.

Conclusion : Dans une vaste cohorte prospective observationnelle de patients FK sans diabète connu, nous avons démontré qu'en dépit d'un âge et d'une fonction pulmonaire semblables, les femmes présentaient une sécrétion d'insuline supérieure à celle des hommes et que cela pourrait avoir un effet protecteur, à court terme, chez celles-ci pour le développement du DAFK.

Mots clés : Fibrose Kystique, diabète, insuline, sécrétion

Abstract

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disease among Caucasians and is caused by a mutation in the gene encoding for a chloride channel, the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene. The main change is the deletion of the phenylalanine amino acid at position 508. Due to increasing life expectancy, new complications such as CF related diabetes (CFRD) have emerged. CFRD seems mainly due to a defect in insulin secretion. Studies have shown that women and people with homozygous $\Delta F508$ have a higher risk of developing CFRD.

Objectives: To compare insulin secretion between men and women according to their CFTR genotype. Our **hypothesis** was that, in CF, women had a lower insulin secretion than men.

Methods: Two hundred adult subjects without known diabetes were recruited from the CF clinic at the CHUM and included in this study. One hundred and sixteen were reviewed after a follow-up of 24 ± 10 months. Their CFTR genotype was extracted from medical records. All subjects underwent a 2-h oral glucose tolerance test (OGTT) to determine their glucose tolerance: normal (NGT), intolerance (IGT) or CFRD. Blood samples were collected at 0, 30, 60, 90, and 120 min of the OGTT. Insulin secretion and insulin sensitivity were evaluated using the Stumvoll indices and the area under the curve (AUC) of insulin during the OGTT.

Results: For a similar glycemic excursion, there were significant gender differences in insulin concentrations and according to the CFTR genotype. Thus, women and heterozygous subjects had insulin concentrations higher than men and homozygous. This remained significant regardless of their glucose tolerance. The calculation of the disposition index, representing insulin secretion adjusted for the degree of insulin sensitivity, suggested a higher insulin secretion in women than in men. Prospective follow-up showed that higher insulin secretion was associated with more favorable evolution of glucose tolerance. Interestingly, this finding was only applicable for women.

Conclusion: In a large prospective observational cohort of CF patients without known diabetes, we demonstrated that, despite similar age and pulmonary function, women had a higher insulin secretion than men and that this could have a protective effect for the development of CFRD.

Key words: Cystic Fibrosis, Diabetes, Insulin, Secretion

Table des matières :

1 : Introduction

2 : Revue de la littérature

- A. Fibrose Kystique
 - a. Généralités
 - b. Le gène CFTR
 - c. Manifestations cliniques
 - i. Système respiratoire
 - ii. Système digestif
 - 1. Le pancréas exocrine
 - 2. Le pancréas endocrine
 - d. Espérance de vie
- B. Régulation glycémique
 - a. Régulation normale
 - b. Régulation anormale
- C. Sécrétion et sensibilité à l'insuline
 - a. Sécrétion d'insuline
 - b. Sensibilité à l'insuline
- D. Diabète
 - a. Description et Symptômes
 - b. Dépistage et Diagnostic
 - c. Traitement
 - d. Suivi et Surveillance glycémiques
 - e. Complications
 - i. Atteintes microvasculaires

- ii. Atteintes macrovasculaires

- E. Diabète associé à la fibrose kystique

- a. Description
- b. Symptômes
- c. Dépistage et diagnostic
- d. Traitement et suivi
- e. Complications spécifiques

- F. Effet du sexe et du génotype

- a. Dans la Fibrose Kystique
- b. Dans le diabète
- c. Dans le diabète associé à la Fibrose Kystique

3 : Objectifs et hypothèses

4 : Sujets et Méthodes

- A. Sujets
- B. Test de tolérance au glucose
- C. Variables
- D. Analyses statistiques

5 : Résultats

6 : Discussion & Conclusion

- A. Analyse des résultats
- B. Limites et forces de l'étude

7 : Perspectives

8 : Bibliographie - Références

Liste des figures et tableaux

Figure 1 ... Âge au diagnostic des patients Fibrose Kystique en 2009

Figure 2 ... Schématisation du mode de transmission d'une mutation du gène CFTR

Figure 3 ... Classification des différentes mutations du gène CFTR

Figure 4 ... Anatomie du pancréas

Figure 5 ... Pancréas endocrine

Figure 6 ... Évolution de l'âge médian de survie prédit de 1974 à 2008 selon le sexe

Figure 7 ... Évolution du taux de survie de 1980 à 2004

Figure 8 ... Régulation glycémique normale

Figure 9 ... Disposition Index

Figure 10 ... Première et seconde phase de sécrétion d'insuline

Figure 11 ... Clamp euglycémique hyperinsulinémique

Figure 12 ... Prévalence du DAFK par catégorie d'âge

Figure 13 ... Déclinaison de l'IMC avant le diagnostic du diabète

Figure 14 ... Évolution de l'IMC 12 mois avant, 6 et 12 mois après traitements

Figure 15 ... Déclinaison de la fonction pulmonaire avant le diagnostic du diabète

Figure 16 ... Évolution de la mortalité des patients FK versus DAFK

Figure 17... Évolution de la fonction pulmonaire avant et après traitement au détémir

Figure 18 ... Résumé des deux phases de l'étude et des principaux tests

Tableau I ... Valeurs de référence pour les glycémies

Tableau II ... Comparaison des différents types de diabètes

Liste des abréviations et des sigles

FK : Fibrose Kystique

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* ou régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique

DAFK : Diabète Associé à la Fibrose Kystique

VEMS : Volume Expiratoire Maximum en une Seconde

IMC : Indice de Masse Corporelle

MCFC : *Montreal Cystic Fibrosis Cohort* ou cohorte de fibrose kystique de Montréal

ATP : Adenosine Tri-Phosphate

LPC : Liquide Péri-Ciliaire

NGT : *Normal Glucose Tolerance* ou tolérance normale au glucose

IGT : *Impaired Glucose Tolerance* ou tolérance au glucose anormale

HGPO : Hyperglycémie Provoquée Oralement

AMPK : Adenosine MonoPhosphate-activated protein Kinase

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

GLP : Glucagon-Like Peptide

GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

ER : *Estrogen Receptor* ou récepteur aux oestrogènes

CRP : *C-Reactive Protein* ou protéine C-réactive

AUC : *Area Under the Curve* ou aire sous la courbe

ANOVA : *ANalyse Of VAriance* ou analyse de variance

1 : Introduction

La fibrose kystique (FK) est la maladie autosomique récessive mortelle la plus fréquente chez les Caucasiens ¹. Elle est causée par des mutations du gène régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) codant un canal chlorure localisé dans la membrane apicale des cellules épithéliales. L'absence d'une protéine CFTR fonctionnelle augmente la viscosité des sécrétions de nombreux organes comme les poumons, les intestins et le pancréas exocrine. Les personnes atteintes de FK développent généralement une insuffisance respiratoire et une insuffisance pancréatique exocrine en raison d'une accumulation de mucus dans ces tissus. Grâce à l'utilisation des traitements agressifs pour combattre les infections respiratoires et maintenir un état nutritionnel acceptable, l'espérance de vie des patients FK a progressivement augmentée. Avec cette augmentation, de nouvelles complications sont apparues ou ont vu leur fréquence augmenter très significativement, notamment le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK).

Ce diabète particulier est précédé par une période d'intolérance au glucose ^{2, 3} caractérisée par une hyperglycémie postprandiale, et sa cause principale est la destruction progressive de l'architecture des îlots pancréatiques secondaires à la fibrose du pancréas ⁴ : les cellules β pancréatiques endocrines sont donc incapables de sécréter efficacement de l'insuline.

La relation entre le génotype et les répercussions cliniques chez les patients FK est assez bien connue : comparativement aux patients qui ne présentent pas cette mutation, les patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ ont tendance à avoir une aggravation du statut clinique (perte de poids et de fonction pulmonaire) plus précoce et plus prononcée, une plus grande fréquence d'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline ⁵.

Un certain nombre d'études ont montré que les femmes FK avaient une diminution plus précoce de leur fonction pulmonaire et étaient à risque plus élevé de développer le DAFK. Tout ceci entraînant une diminution de l'âge médian de survie d'environ 6

ans^{6, 7, 8}. Par ailleurs, le rôle du sexe sur la sensibilité et la sécrétion d'insuline chez les patients FK n'a, jusqu'à maintenant, jamais été étudié et c'est de ce fait ce qui a fait l'objet de mon travail de maîtrise. Pour réaliser cette étude, nous avons analysé les résultats d'une cohorte observationnelle prospective de patients FK sans diabète connu, la cohorte MCFC (*Montreal Cystic Fibrosis Cohort*, n = 200 à l'inclusion, au moment de mon analyse).

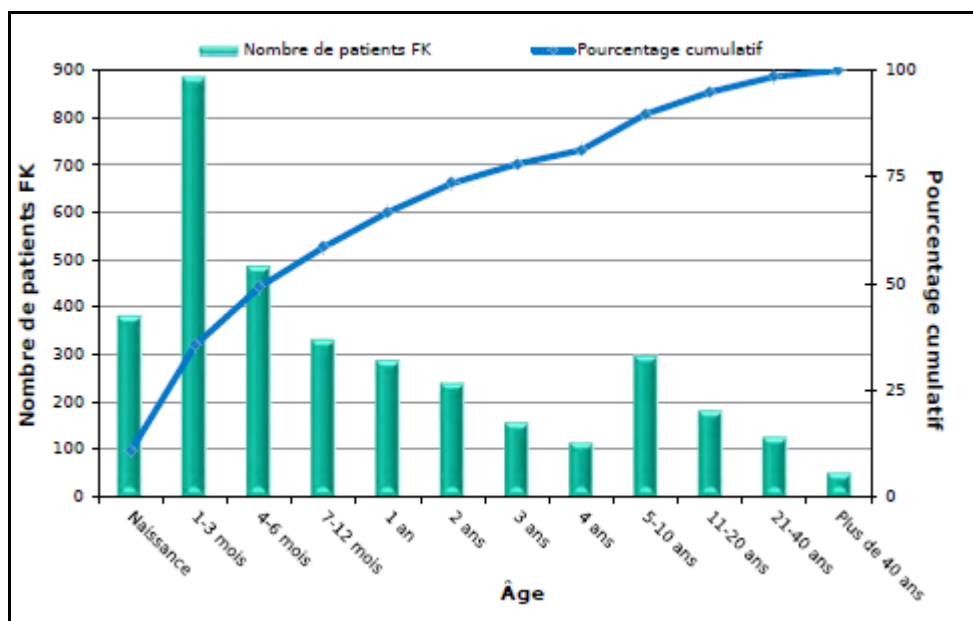
2 : Revue de la littérature

A. Fibrose Kystique

Généralités

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique mortelle la plus répandue chez les enfants et les jeunes adultes Canadiens, avec une incidence de 1 pour 3600 naissances. Elle est plus fréquente dans la population caucasienne (plus de 90 % des patients FK) alors qu'elle est très rare dans les populations africaines et asiatiques. Soixante pour cent des cas de FK sont diagnostiqués dans la première année de vie et 90 % avant l'âge de 10 ans ¹ (Figure 1).

Figure 1 : Âge au diagnostic des patients Fibrose Kystique en 2009

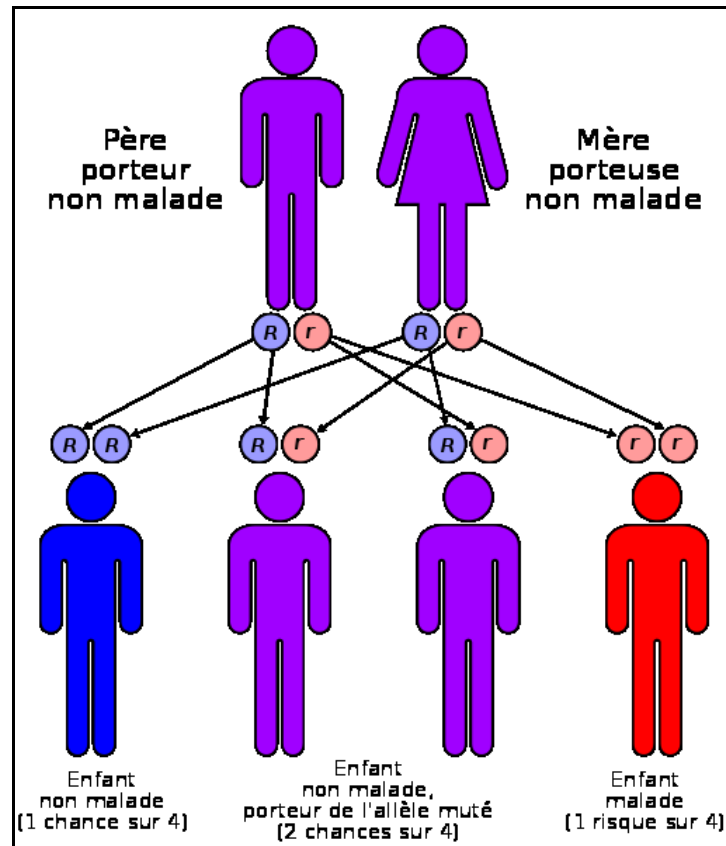


Source : Rapport du registre canadien de données sur les patients fibro-kystiques
2009

Son mode de transmission est autosomique récessif (Figure 2) ; c'est-à-dire que deux parents non malades mais porteurs d'un allèle muté du gène CFTR (hétérozygotes) responsable de la FK auront, à chaque grossesse, un risque sur quatre d'avoir un

enfant atteint de FK (homozygote), et un risque sur deux d'avoir un enfant porteur d'un allèle muté du gène CFTR (hétérozygote).

Figure 2 : Schématisation du mode de transmission d'une mutation du gène CFTR



Source : umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item31/site/html/8.html

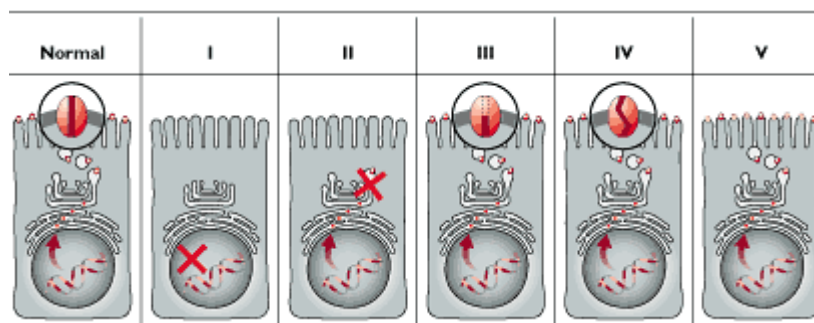
Le gène CFTR

Le gène CFTR est un gène de 250 kilobases situé sur le bras long du chromosome 7. Il code pour une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés : la protéine CFTR. Cette protéine est localisée à la membrane apicale des cellules épithéliales de différents organes. Il s'agit d'une protéine canal qui permet, entre autre, le transport des ions chlorure (Cl^-) à l'extérieur de la cellule ; mais elle intervient également dans

la régulation d'autres canaux tels que les canaux de transport des ions sodium (Na^+). Chez les patients atteints de FK, cette protéine est absente ou dysfonctionnelle. Cela entraîne une altération du transport des ions Cl^- , ce qui conduit à des sécrétions visqueuses dans plusieurs organes dont les poumons, les intestins et le pancréas. En particulier la présence de ce mucus visqueux difficile à évacuer favorise les surinfections bronchiques à répétition.

Les différentes mutations du gène CFTR ont été réparties en cinq classes selon les défauts qu'elles entraînent (Figure 3).

Figure 3 : Classification des différentes mutations du gène CFTR



Classe I	Arrêt prématuré de transcription du gène CFTR
Classe II	Pas de transfert de la protéine à la membrane apicale
Classe III	La protéine CFTR ne peut être activée
Classe IV	Le transfert ionique de la protéine est réduit
Classe V	La synthèse de la protéine est réduite

Source : Adapté de ⁹

La classe I regroupe les mutations qui altèrent la synthèse protéique. Il s'agit de mutations non-sens entraînant un décalage du cadre de lecture.

La classe II comprend des mutations qui perturbent le processus de maturation protéique. La mutation la plus fréquente appartient à cette classe et consiste en la délétion de l'acide aminé phénylalanine en position 508 ($\Delta F508$). Cette perte empêche le repliement normal de la protéine, sa glycosylation et son transport vers la membrane apicale des cellules épithéliales. Les protéines anormales sont alors séquestrées puis dégradées par la voie des protéasomes. Cette mutation est retrouvée chez deux tiers des patients atteints de FK.

Les mutations de classe III affectent les sites de fixation de l'ATP (Adenosyl Tri-Phosphate) de la protéine CFTR. Le canal chlore ne peut alors plus s'ouvrir.

La classe IV regroupe les mutations qui modifient sa sélectivité aux ions du canal : on dit alors que la conduction est altérée.

La classe V comprend les mutations associées à une importante diminution de la synthèse de la protéine.

Les mutations de classe I et II sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de FK et sont toujours associées à des manifestations sévères de la maladie.

Une des difficultés à étudier et comprendre cette maladie vient de sa diversité génétique : d'une part certaines mutations entraînent plus de troubles fonctionnels que d'autres et d'autre part, deux sujets possédant le même génotype peuvent présenter différents phénotypes en raison de l'interaction du canal CFTR avec de multiples autres gènes appelés «gènes modificateurs»¹⁰

Manifestations cliniques

Système respiratoire

Le liquide de la surface bronchique ou liquide péri ciliaire (LPC) est composé principalement d'eau et de mucus. Le maintien des propriétés physiologiques de ce

liquide se fait via le canal CFTR qui permet de conserver une clairance optimale. Chez une personne saine, les cellules pulmonaires produisent un mucus fluide qui, grâce aux mouvements des cils vibratiles, est évacué des bronches.

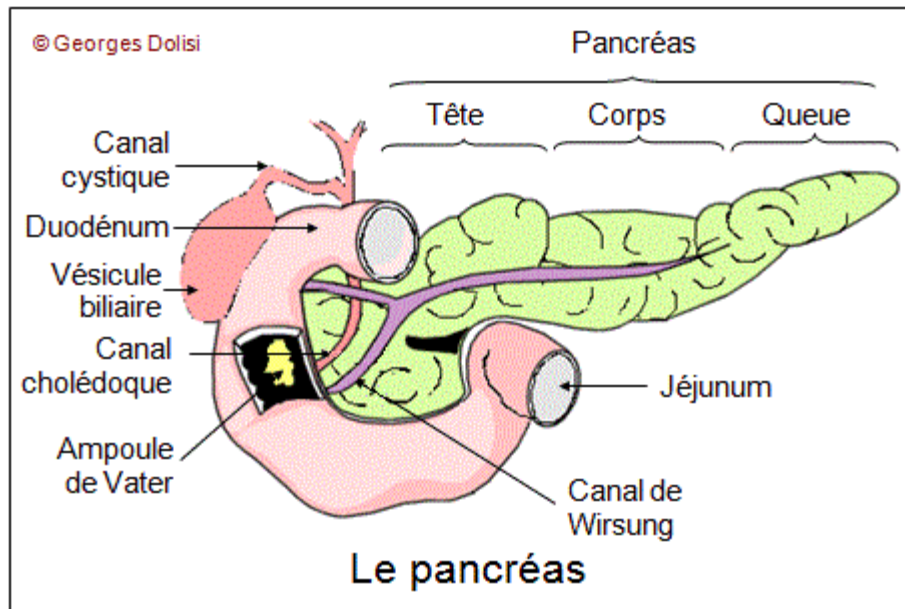
L'atteinte fonctionnelle des canaux CFTR chez les patients atteints de FK entraîne un défaut d'hydratation du LPC entraînant un épaissement anormal du mucus. Cela conduit souvent à une obstruction des bronches, à des infections et une inflammation chronique dues à la mauvaise évacuation des poussières et des bactéries.

Les complications pulmonaires sont la principale cause de la morbidité et de la mortalité des patients atteints de FK entraînant près de 90 % des décès ¹.

Système digestif

Le pancréas comporte deux composantes principales : 1) le pancréas exocrine qui sécrète des sucs pancréatiques, contenant les enzymes nécessaires à la digestion de deux nutriments essentiels les lipides et les protéines et 2) le pancréas endocrine qui sécrète des hormones déversées dans la circulation sanguine (Figure 4).

Figure 4 : Anatomie du pancréas



Source : Adapté de ¹¹

○ Le pancréas exocrine

La fonction exocrine du pancréas est la sécrétion des enzymes pancréatiques dans le duodénum, par le canal de Wirsung. Le suc pancréatique contient des pro-enzymes qui ne seront activés que dans le tube digestif par les sucs gastriques.

La partie exocrine du pancréas est donc responsable de la sécrétion des enzymes nécessaires de la digestion des protéines et des lipides. Quatre-vingt-dix pour cent des patients de FK ont une atteinte pancréatique exocrine ¹². Dans la FK, la diminution de la sécrétion de chlorure entraîne une diminution de la production de bicarbonate ainsi qu'une incapacité à hydrater et à alcaliniser adéquatement les sécrétions protéiques concentrées des cellules acineuses pancréatiques. Ce matériel de nature protéique (lipase, protéase, amylase) devient épais et obstrue les canaux de sécrétion. Ces obstructions occasionnent des micro-foyers de pancréatite occasionnant une pancréatite chronique. La réduction de la sécrétion de bicarbonate se traduit aussi par une incapacité à neutraliser l'acide duodénal. De plus, l'activité de la lipase est réduite. Ainsi, la biodisponibilité des enzymes s'en trouve altérée. Il en résulte une destruction des cellules acineuses, une fibrose, une diminution de la sécrétion d'enzymes pancréatiques et une malabsorption importante de certains nutriments. Lorsque les fonctions pancréatiques exocrines sont significativement altérées, on parle d'insuffisance pancréatique exocrine. L'importante réduction ou l'absence de sucs pancréatiques empêche une digestion adéquate des protéines, des lipides, réduisant ainsi la capacité à absorber les nutriments incluant les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). Cela entraîne des phénomènes de carences alimentaires, une plus grande difficulté à prendre du poids et un possible retard de croissance nécessitant la prise d'enzymes pancréatiques aux repas et de suppléments nutritionnels (ex : multi vitamines) sur une base quotidienne.

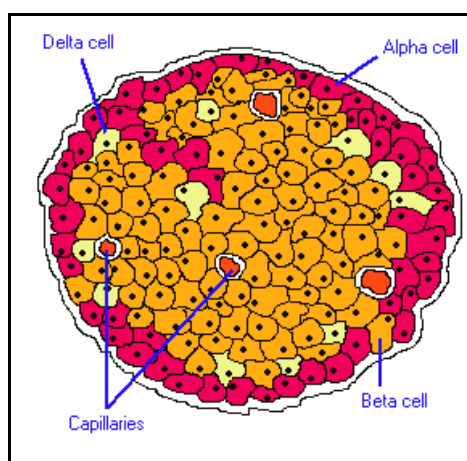
○ Le pancréas endocrine

La partie endocrine du pancréas ne représente que 1 % du pancréas (en nombre de cellules et en masse) et est responsable de la synthèse de différentes hormones. Les cellules qui le composent sont regroupées en îlots de Langerhans et sont de quatre

types : **1)** les cellules β sécrétant l'insuline (seule hormone hypoglycémiante) qui sont les plus nombreuses, **2)** les cellules α sécrétant le glucagon (hormone hyperglycémiante), **3)** les cellules γ sécrétant la somatostatine (permet la contraction de la vésicule biliaire, augmente la mobilité intestinale et inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon) et **4)** les cellules PP sécrétant les polypeptides pancréatiques qui inhibent la sécrétion pancréatique exocrine stimulée par la trypsine et la bilirubine (Figure 5).

La perte de la fonction endocrine est principalement caractérisée par la diminution de la sécrétion d'insuline, de glucagon et de polypeptides pancréatiques. Une grande partie de la réduction des fonctions du pancréas endocrine est secondaire à la pancréatite chronique, l'architecture des îlots étant détruite par la fibrose. Certaines évidences supportent aussi un rôle additionnel de la mutation CFTR dans la perte de sécrétion de l'insuline. À cause de ce déficit en sécrétion d'insuline, 30 à 40 % des adultes atteints de FK présentent un diabète secondaire à leur maladie ¹³.

Figure 5 : Pancréas endocrine



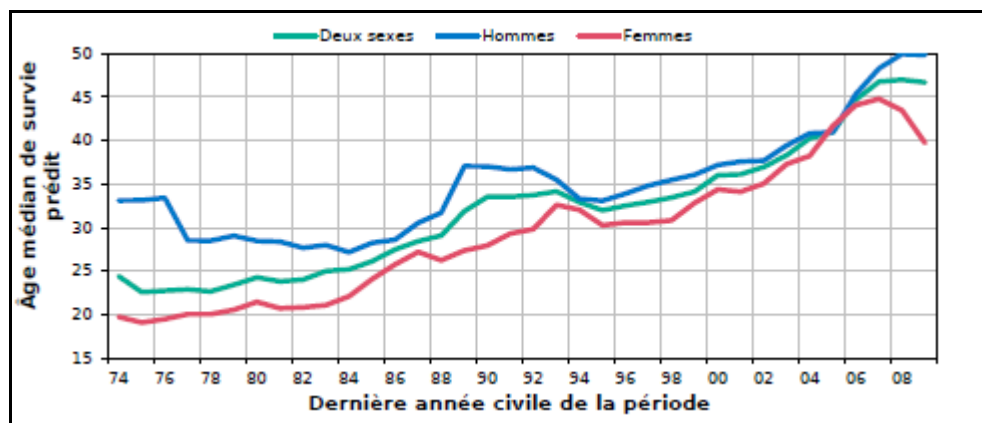
Source ¹⁴

Espérance de vie

Conséquemment à l'arrivée des antibiotiques, de traitements de physiothérapie respiratoire plus agressifs et de la prise en charge nutritionnelle intensive, l'espérance

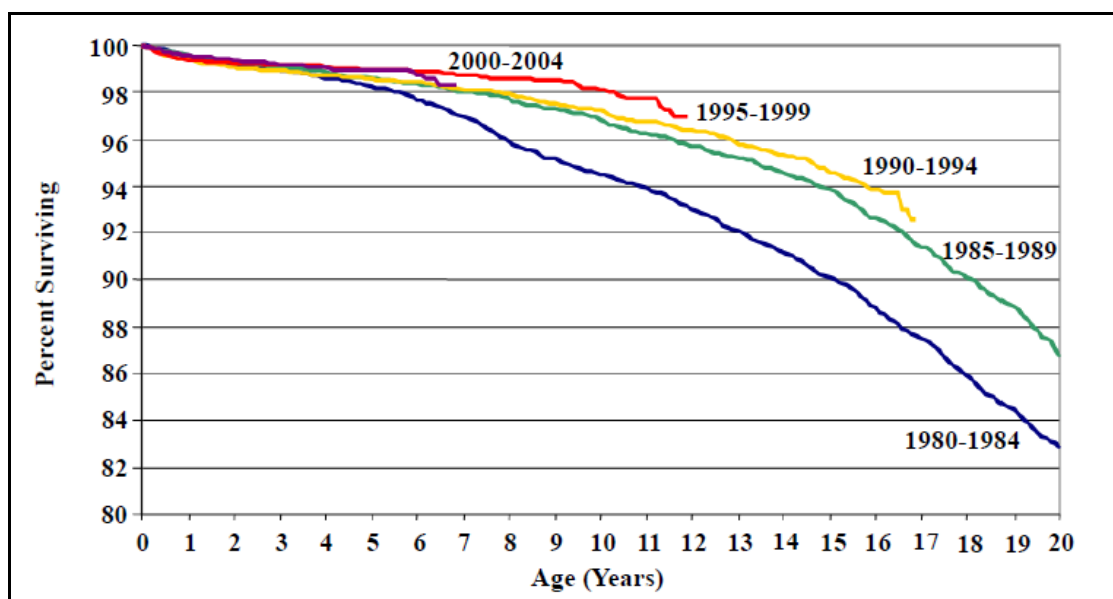
de vie des personnes atteintes de FK a fortement augmenté. Ainsi, l'âge médian de survie prédit atteignait 46,6 ans en 2008 alors qu'il était de 30 ans lors de la découverte du gène responsable de la maladie en 1989 et moins de 25 ans dans les années 1970 (Figures 6 et 7) ¹

Figure 6 : Évolution de l'âge médian de survie prédit de 1974 à 2008 selon le sexe



Source ¹

Figure 7 : Évolution du taux de survie de 1980 à 2004



Source ¹⁵

Suite à l'amélioration du taux de survie des patients atteints de FK, de nouvelles complications telles que le diabète associé à la FK (DAFK) sont devenues de plus en plus fréquentes.

B. Régulation glycémique

Régulation normale

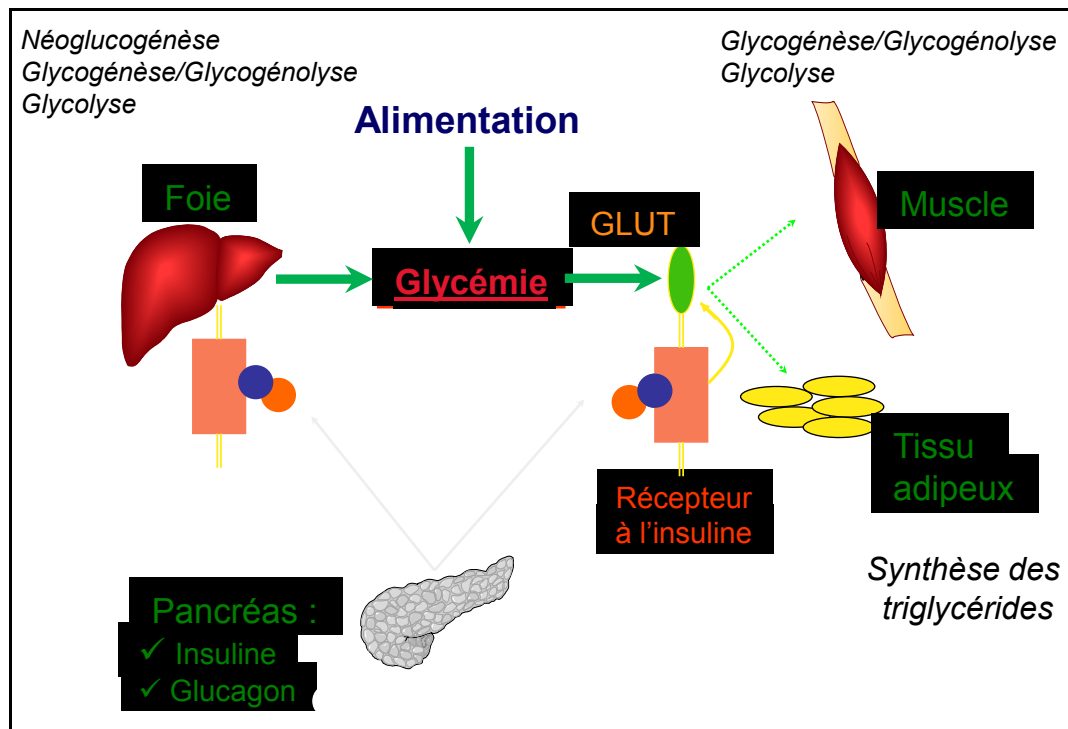
La régulation glycémique met en jeu le système hormonal et fait partie du maintien de l'homéostasie. Deux hormones pancréatiques jouent un rôle clef dans ce mécanisme : l'insuline qui a un effet hypoglycémiant et le glucagon qui a l'effet opposé. Ainsi, pendant un repas, parallèlement à la digestion des aliments, les cellules bêta pancréatiques produisent de l'insuline qu'elles déversent dans la veine porte. L'insuline agit initialement sur le foie où son rôle principal est d'inhiber la production hépatique de glucose puis sur les tissus périphériques sensibles à son action : principalement le muscle et le tissu adipeux où son rôle principal est de favoriser le stockage des glucides. Après un repas, lorsque les glucides sont absorbés, l'insuline est sécrétée et la production de glucagon inhibée. L'insuline agit sur deux mécanismes clefs pour permettre de réguler la montée de la glycémie : elle inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques tout en favorisant l'entrée de sucre qui sera stocké sous forme de glycogène hépatique et, au niveau des tissus périphériques, elle favorise l'entrée du glucose dans les cellules et son stockage. Dans les tissus insulino-sensibles l'insuline régule le fonctionnement de plus de 700 gènes impliquées dans le métabolisme des glucides, lipides et protéines avec une action anabolique ¹⁶.

Le rôle principal du glucagon est, quant à lui de stimuler la production de glucose par le foie et a donc des effets antagonistes à ceux de l'insuline. Grâce à l'action concertée de ces deux hormones, le pic glycémique postprandial est généralement inférieur à 8,0 mmol/L.

Dès que la glycémie se rapproche de 4,0 mmol/L, la sécrétion d'insuline est inhibée alors que celle du glucagon est stimulée. De cette façon, l'utilisation périphérique du

glucose est réduite et la production hépatique de glucose est activée afin de maintenir la glycémie supérieure à 4,0 mmol/L. Au niveau du foie, deux mécanismes permettent d'assurer la production hépatique de glucose : la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Ce dernier mécanisme permet de convertir des substrats tels que certains acides aminés (alanine), le glycérol ou encore le lactate en glucose. Il est principalement actif lors du jeûne prolongé ou en fin de nuit.

Figure 8 : Régulation glycémique normale



Régulation anormale

Le diabète est défini comme la présence d'une hyperglycémie principalement attribuable à un défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Un excès absolu ou relatif de glucagon contribue aussi à l'hyperglycémie. On reconnaît généralement deux principaux types de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

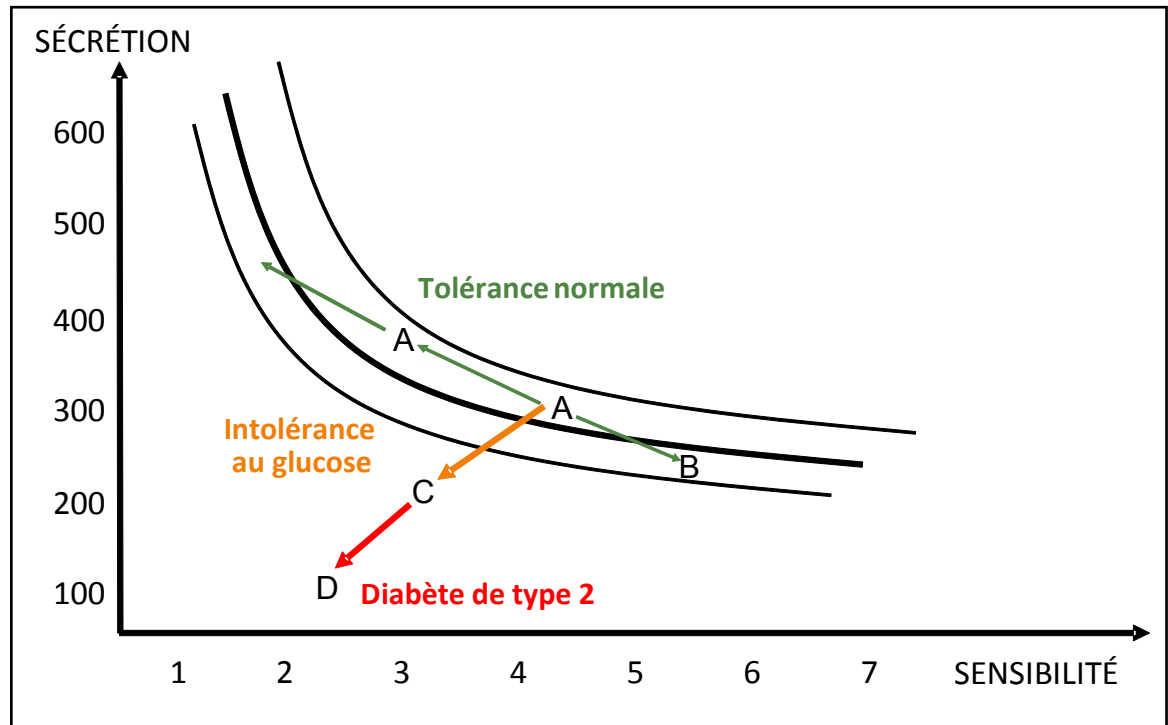
Le diabète de type 1 se manifeste principalement pendant l'enfance, à l'adolescence et chez les jeunes adultes. Il représente 5 à 10 % de tous les cas de diabète. Il se caractérise par l'absence totale de la production d'insuline suite à une atteinte auto-immune et à la destruction subséquente des cellules β des îlots de Langerhans ¹⁷.

Le diabète de type 2 se manifeste plus tardivement dans la vie, est plus insidieux et représente plus de 90 % des cas de diabète. Il est associé à différents facteurs environnementaux (obésité, sédentarité) et/ou familiaux (génétique, histoire familiale). Il est souvent précédé d'une période d'intolérance au glucose au cours de laquelle la glycémie postprandiale est élevée. Ce diabète combine une résistance à l'action de l'insuline sur les tissus périphériques tels que le foie, le muscle et le tissu adipeux ainsi qu'un défaut de sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas. Une résistance à l'action de l'insuline (encore appelée insulino-résistance ou réduction de la sensibilité à l'insuline) se définit comme un moindre effet d'une valeur plasmatique donnée d'insuline pour faire baisser la glycémie. Des anomalies de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion de l'insuline sont détectables des années avant l'apparition du diabète de type 2 par exemple chez les enfants ayant deux parents présentant un diabète de type 2 ; mais tant que le pancréas est capable de sécréter suffisamment d'insuline pour vaincre la résistance à l'insuline, la glycémie à jeun ou postprandiale reste normale. Lorsque la sécrétion d'insuline ne parvient pas à compenser cette résistance, la glycémie s'élève. De même que pour la résistance à l'insuline il est possible de détecter des anomalies de sécrétion de l'insuline bien avant la survenue du diabète. Des valeurs supérieures à 7,0 mmol/L à jeun ou à 11,0 mmol/L en période postprandiale ou après une charge en glucose définissent le diabète. Il peut aussi être diagnostiqué si un bio marqueur de la glycémie moyenne des trois derniers mois, l'hémoglobine glycosylée (HbA1c ou A1c), est supérieure à

6,5 %¹⁸. Habituellement les glycémies s'élèvent d'abord en période post-prandiale puis plus tardivement à jeun. Au moment du diagnostic on estime que la majorité des patients (~90 %) présentent une résistance à l'insuline et que la capacité de sécrétion de l'insuline est en moyenne réduite de 50 %^{19,20}.

La figure ci-dessous (Figure 9) illustre l'histoire naturelle du diabète (baisse de la sécrétion de l'insuline et progression de la résistance à l'insuline) dans une population à haut risque, les indiens Pimas d'Arizona. Dans cette population qui, à l'âge adulte, présente une très haute prévalence d'obésité et de diabète de type 2 (~60 %), on a mesuré à trois reprises espacées de plusieurs années la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques ainsi que la capacité du pancréas de sécréter de l'insuline en réponse à une hyperglycémie induite par voie veineuse.

Normalement, il existe une relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion (lignes noires) qui permet de maintenir une glycémie normale^{21, 22}. Si un sujet est résistant mais qu'il sécrète suffisamment d'insuline il gardera une tolérance au glucose normale (points A sur la courbe). Si ce même sujet améliore sa sensibilité à l'insuline par exemple en perdant du poids et en réalisant un programme d'exercice, une moindre quantité d'insuline sécrétée par le pancréas sera nécessaire pour maintenir la glycémie normale (point B sur la courbe). Si la sécrétion d'insuline ne peut pas compenser le degré de résistance à l'action de l'insuline (réduction de la sensibilité qui correspond à la zone en dessous des lignes noires) la glycémie s'élève (points C puis D sur la courbe). Au cours du temps avec un suivi observationnel, les indiens Pimas ont pris du poids et dégradé leur sensibilité à l'insuline²³. Alors que certains sujets présentaient une bonne capacité de sécrétion et ont maintenu une tolérance normale au glucose (ligne verte), d'autre n'ont pas pu s'ajuster et ont développé une intolérance au glucose (ligne orange ; hyperglycémie postprandiale) puis un diabète (ligne rouge).

Figure 9 : Disposition Index

Source : Adapté de ²⁴

Disposition Index : Sécrétion d'insuline en fonction de la sensibilité à l'insuline

C. Sécrétion et sensibilité à l'insuline

Sécrétion d'insuline

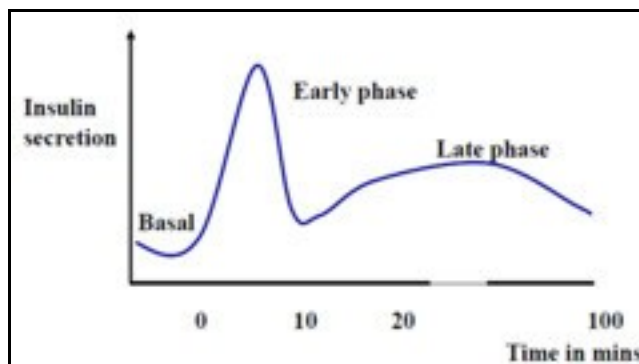
- ***Dans la population générale***

La sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas est un processus complexe impliquant l'intégration et l'interaction de multiples stimuli internes et externes. Ainsi, les nutriments, les hormones, les neurotransmetteurs, et les médicaments peuvent activer ou inhiber la libération d'insuline. Le principal stimulus de la sécrétion d'insuline est la réponse des cellules β à la glycémie environnante. Dans les conditions physiologiques normales, la sécrétion de l'insuline est biphasique ²⁵. Une première phase qui se traduit par une sécrétion rapide d'insuline survenant de 5 à 10 minutes après une charge en glucose et correspondant à l'insuline déjà présente dans les granules de sécrétion. Celle-ci est suivie par une deuxième phase plus lente et progressive, atteignant un plateau en 2 à 3 heures ²⁶ et pouvant durer tant que le stimulus glycémique est maintenu (Figure 10) qui correspond à l'insuline synthétisée en réponse à l'hyperglycémie persistante.

L'insuline est synthétisée sous forme de préproinsuline dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux. Cette préproinsuline est ensuite clivée en proinsuline, qui est transportée à l'appareil de Golgi, où elle est conditionnée sous forme de granules sécrétoires situés à proximité de la membrane cellulaire. Enfin, cette proinsuline est clivée en quantités équimolaires d'insuline et de peptide-C dans les granules de sécrétion. Le processus de sécrétion d'insuline implique la fusion des granules de sécrétion avec la membrane cellulaire ainsi que l'exocytose de l'insuline et du peptide-C.

Ainsi, la première phase correspond aux pools de granules d'insuline déjà présents à la membrane plasmique, tandis que la deuxième phase se produit à partir de granules d'insuline nouvellement synthétisée ^{27, 28, 29, 30}.

Figure 10 : Première et seconde phase de sécrétion d'insuline



Source ³¹

- ***Dans la fibrose kystique***

Comparativement à des sujets non-FK, la sécrétion d'insuline, surtout la première phase, est fortement diminuée et retardée chez les patients FK. Ces anomalies sont détectables chez tous les patients atteints de FK. Il existe donc des défauts de la production et de la sécrétion d'insuline (quantité réduite et cinétique retardée) qui se manifestent par une augmentation de la glycémie postprandiale détectable chez de nombreux sujets y compris les patients normo-tolérants au glucose ^{32, 33}.

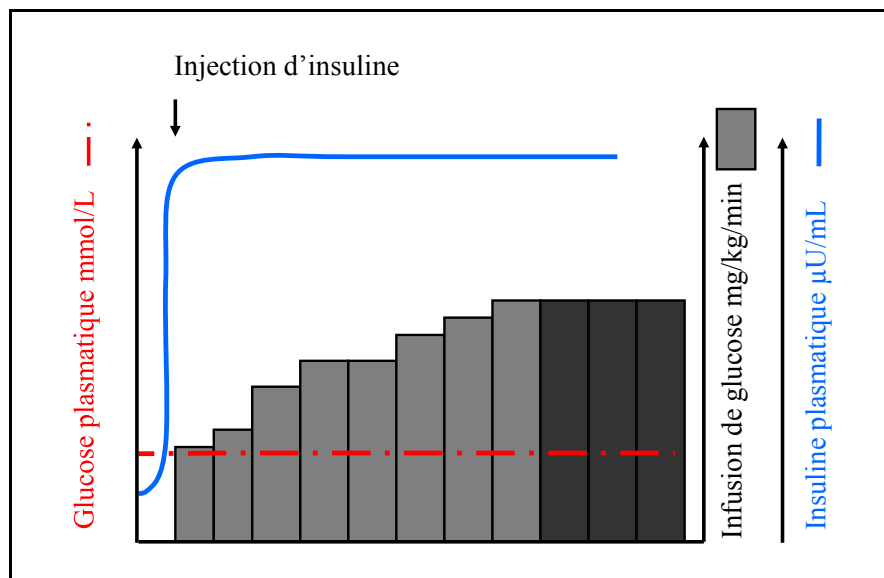
Indépendamment du rôle de l'insulinopénie dans l'apparition de l'hyperglycémie, il est possible que ce facteur joue un rôle précoce dans la détérioration du statut clinique : chez les patients FK non-diabétiques, la phase d'intolérance au glucose caractérisée par une hyperglycémie postprandiale due à l'insulinopénie est associée à la détérioration de la fonction pulmonaire et du poids. En effet, dans les études rétrospectives, une baisse plus importante que celle associée à l'histoire naturelle du poids et ou de la fonction pulmonaire peut être identifiée dans les 4 années qui précèdent l'apparition du diabète ³⁴. De plus, le traitement à l'insuline des patients atteints de DAFK est associé à une amélioration de la fonction pulmonaire et à un regain rapide du poids, ce qui pousse certains chercheurs à envisager l'insulinothérapie à la fois comme un moyen de contrôle de l'hyperglycémie mais

aussi et possiblement comme moyen de prévention de la perte de poids. Un essai randomisé contrôlé (étude CFRDT) supporte ce concept ³⁵. Le schéma thérapeutique d'insulinothérapie (type d'insuline, nombre d'injections, etc.) et le type de sujet (stade de la maladie, degré d'hyperglycémie, etc.) optimaux restent néanmoins à établir.

Sensibilité à l'insuline

La résistance à l'insuline se définit par une diminution de son action sur ses tissus-cibles en particulier pour son effet sur le métabolisme glycémique. Cela se traduit par une mauvaise captation du glucose entraînant alors une hypersécrétion pancréatique d'insuline afin de diminuer la glycémie. À long terme, cela pourrait être un mécanisme pouvant conduire à l'épuisement des cellules pancréatiques et donc à une diminution de la capacité des cellules β à sécréter de l'insuline, à une augmentation de la glycémie sanguine et au développement du diabète de type 2 ³⁶.

La meilleure technique pour mesurer la résistance à l'insuline d'un individu est le clamp euglycémique hyperinsulinémique (Figure 11). Elle permet de mesurer la quantité de glucose nécessaire pour compenser un niveau d'insuline supra physiologique induit par une perfusion tout en maintenant la glycémie stable grâce à une deuxième infusion de glucose. La procédure dure 2 ou 3 heures. Grâce à une veine périphérique, l'insuline est perfusée en continu de façon proportionnelle au poids pour créer un hyperinsulinisme stable. Afin de compenser pour la perfusion d'insuline, une solution de dextrose 20 % est perfusée pour maintenir une glycémie similaire à la glycémie à jeun du sujet. Le taux de perfusion de glucose est déterminé en vérifiant la glycémie toutes les 5 à 10 min. Le taux de perfusion du glucose durant les 30 dernières minutes du test détermine la sensibilité du sujet à l'insuline : un taux de perfusion de glucose élevé indiquera un sujet insulino-sensible tandis qu'un niveau bas indique que le corps est résistant à l'insuline.

Figure 11 : Clamp euglycémique hyperinsulinémique

Source : Adapté de ³⁷

Les études appliquant cette technique aux personnes atteintes de FK, avec et sans DAFK, ont montré des résultats variables. En général, les patients FK montrent une sensibilité normale à l'insuline ³⁸. Certains auteurs ont toutefois rapporté, à l'aide d'un clamp euglycémique-hyperinsulinémique et d'un clamp hyperglycémique, une production de glucose hépatique augmentée en présence d'un captage accru du glucose chez les patients FK atteints d'insuffisance pancréatique exocrine, ce qui pourrait indiquer une adaptation compensatoire aux besoins accrus de glucose ou d'énergie ³⁹.

Une fois le DAFK établi, une modeste résistance périphérique à l'insuline se produit ^{40, 41, 42}. De plus, dans cette population, de multiples facteurs peuvent occasionner une résistance à l'insuline tels que l'inflammation induite par les surinfections ou encore le degré de dénutrition.

L'importance et le rôle de la résistance à l'insuline dans le DAFK restent controversés puisque la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique est complexe donc réalisée sur de petits groupes de patients.

Puisque les tests de référence pour mesurer la sensibilité ou la sécrétion d'insuline (clamp euglycémique hyperinsulinémique ou clamp hyperglycémique) sont complexes à réaliser, des alternatives ont été développées permettant soit à jeun, soit à la suite d'un test de charge en glucose (HGPO) d'estimer ces paramètres physiologiques.

L'HGPO permet dans un même test :

- D'établir la tolérance au glucose selon la glycémie à jeun et à la deuxième heure.
- D'estimer la sensibilité à l'insuline grâce au dosage de la glycémie et de l'insuline aux temps intermédiaires (toutes les 60 min)
- D'estimer la sécrétion de l'insuline grâce au dosage de la glycémie et de l'insuline aux temps intermédiaires (toutes les 60 min)

L'estimation de la sensibilité et de la sécrétion se fait grâce à l'utilisation de formules validées comparativement au test de référence dans la population non diabétique^{43, 44, 45} et chez des sujets diabétiques de type 2^{44, 45}. Cette validation est aussi disponible pour les sujets atteints de FK pour ce qui est de la sécrétion^{33, 46} mais pas pour la résistance. Dans ce dernier cas il faut souligner que certaines formules peuvent générer des résultats négatifs dont l'interprétation est délicate, pour cette raison certains auteurs ont proposé d'utiliser les aires sous la courbe comme alternative⁴⁶. Il est donc possible d'utiliser le test requis pour dépister le DAFK et pour étudier les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents.

Par contre il est important de considérer que, par opposition au clamp, dans un système ouvert comme l'HGPO la sécrétion d'insuline s'ajuste en permanence au niveau de glycémie qui est elle-même influencée par le degré de résistance. Ainsi il est souvent requis d'ajuster le niveau de sécrétion d'insuline pour le niveau de résistance, ce qui correspond au « Disposition Index ». Dans des conditions normales il existe une relation curvilinéaire entre ces deux paramètres tels qu'illustrée à la Figure 9.

D. Le diabète :

Description et Symptômes

Le diabète est défini comme la présence d'une hyperglycémie principalement attribuable à un défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline.

Lorsqu'il y a hyperglycémie importante avec des valeurs souvent supérieures à 11,0 mmol/L, cela entraîne l'envie fréquente d'uriner et/ou de boire, une perte de poids et une fatigue anormale. Beaucoup de patients peuvent néanmoins être asymptomatiques au moment du diagnostic.

Dépistage et Diagnostic

La glycémie normale à jeun, ou avant les repas, est inférieure à 7 mmol/L. Puis, 1h30 à 2h après le début d'un repas (glycémie postprandiale), sa valeur normale doit être inférieure à 7,8 mmol/L. Une intolérance au glucose (ou prédiabète), se définit comme une glycémie à jeun normale mais une glycémie à 2h élevée, c'est-à-dire comprise entre 7,8 et 11,0 mmol/L. Le diabète est défini comme une hyperglycémie à jeun (supérieure à 7 mmol/L) ou à 2h (supérieure à 11,1 mmol/L) (Tableau I). Le traitement idéal vise donc à ramener les glycémies dans les cibles sans complications.

Tableau I : Valeurs de référence pour les glycémies dans les 4 catégories de tolérance au glucose

	Glucose à jeun (mmol/l)	Glucose 2 heures (mmol/l)
Tolérance normale	< 7,0	< 7,8
Prédiabète	< 7,0	7,8-11,1
Diabète sans hyperglycémie à jeun	< 7,0	>11,1
Diabète avec hyperglycémie à jeun	> 7,0	Test non nécessaire

Source ¹⁸

L'HGPO (HyperGlycémie Provoquée par voie Orale) est une méthode pour le dépistage et le diagnostic du diabète. Elle nécessite deux prises de sang : la première se fait à jeun, la seconde deux heures après l'ingestion d'une boisson contenant une quantité fixe de sucre (1,75 g / kg avec un maximum de 75 g). Les valeurs des glycémies à jeun et après 2h détermineront la capacité du corps à réguler la glycémie (tolérance au glucose).

De façon plus récente l'Association Canadienne du Diabète a établi que des valeurs d'HbA1c supérieures à 6,5 % constituaient une autre façon possible pour établir le diagnostic. L'hémoglobine glyquée est un biomarqueur de la glycémie moyenne des trois derniers mois. Sa valeur correspond à la quantité de sucres fixés sur la chaîne A1 de l'hémoglobine. La validité de ce test peut être prise en défaut dans certaines circonstances telles que l'anémie, une hémoglobinopathie ou une transfusion récente. Enfin, elle n'est pas établie dans des populations spécifiques telles que la fibrose kystique.

En dehors des cas caricaturaux, il est recommandé de confirmer, par un deuxième prélèvement, une valeur de glycémie ou d'HbA1c anormale.

Traitement

La prise en charge du diabète dépend de son type, de l'âge du patient, de l'existence et du degré des complications, de la capacité du patient à gérer les multiples composantes du traitement (mode de vie, pharmacothérapie, auto-surveillance) et du risque relié à certaines interventions (hypoglycémies, etc.). Le principal objectif du traitement est de prévenir l'apparition ou la progression de la plupart des complications et en particulier des complications micro vasculaires (ex rétinopathie). L'atteinte d'un bon équilibre glycémique moyen se mesure par la valeur de l'HbA1c (objectif < 7 %) pour la majorité des patients. Ceci correspond à des glycémies à jeun entre 4,0 et 7,0 mmol/L et inférieures à 10,0 mmol/L deux heures près les repas pour la majorité des patients. La principale limite des traitements est le risque d'hypoglycémie (valeur < 4,0 mmol/L).

Le seul traitement pour le diabète de type 1 est l'administration d'insuline sous forme d'injections ou à l'aide d'une pompe pour une infusion continue par voie sous-cutanée. Dans le diabète de type 2, la base du traitement repose initialement puis à tous les stades de la maladie sur des recommandations de modification de mode de vie (diététique, exercice, arrêt du tabac) et si requis, différents traitements pharmacologiques qui seront instaurés progressivement (monothérapie avec titration progressive de la posologie, bithérapie, etc.), afin d'atteindre les cibles en moins de 12 mois puis d'y rester. Avec le temps la majorité des patients diabétiques de type 2 auront besoin de l'introduction d'une thérapie par insuline pour maintenir un contrôle glycémique acceptable.

- **Mode de vie :**

L'activité physique régulière est un paramètre important, surtout pour un diabétique de type 2. L'exercice aérobique régulier réduit la glycémie et permet d'augmenter la dépense énergétique.

L'exercice permet également d'améliorer la pression artérielle et le bilan lipidique^{47, 48}. Il diminue l'insulino-résistance⁴⁹, même sans perte de poids. Il est recommandé que les patients réalisent 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (ex : marche rapide) 5 jours par semaine⁵⁰. Idéalement, cet entraînement aérobique sera combiné avec 2 séances d'entraînement en résistance (musculature)^{18, 51}

- **Pharmacologie :**

- Les agents oraux

Il en existe plusieurs catégories : les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les biguanides, les méglitinides, les sulfonurées, les thiazolidinediones et les inhibiteurs de la DPP-4. Ils peuvent être administrés seuls ou en combinaison et sont présentés ici par ordre alphabétique¹⁸.

- les inhibiteurs de l' α -glucosidase (tels que l'acarbose) réduisent la glycémie postprandiale en inhibant un enzyme clef de la digestion des glucides et en

entraînant ainsi un retard de leur absorption par le tractus digestif. Leur principal effet est donc de réduire l'excursion glycémique postprandiale.

- les biguanides (metformine) entraînent une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de son absorption par les muscles et les cellules graisseuses. L'enzyme clef sur laquelle ils agissent est l'AMPK (Kinase activée par l'adénosine monophosphate). L'action principale se fait au niveau du foie permettant de réduire la glycémie à jeun.
- les méglitinides (repaglinide) ainsi que les sulfonylurées (glyburide, glicazide et tolbutamide) entraînent une augmentation de la production d'insuline par le pancréas. Les méglitinides ont une action plus rapide et plus courte que les sulfonylurées. Les 2 classes agissent en activant un récepteur qui régule les flux de calcium au niveau des cellules β du pancréas. Ces classes de médicaments améliorent les glycémies à jeun (action principale des sulfonylurés) et postprandiales (action principale de méglitinides). Leur utilisation est associée à un risque d'hypoglycémie.
- les thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone) augmentent la sensibilité à l'insuline, entraînant donc une augmentation de l'absorption de glucose par les muscles et les cellules adipeuses. Ce sont des agonistes de Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ), un récepteur nucléaire qui joue un rôle clef dans la différenciation adipocytaire. Cette classe améliore principalement la glycémie à jeun. Elle est de moins en moins utilisée en raison du risque de complication osseuse (fracture) et d'un doute sur la sécurité cardiovasculaire.
- les inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibent la destruction de plusieurs hormones dont le Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le Gastric inhibitory polypeptide (GIP) qui appartiennent à la catégorie des incrétines. Les incrétines sont sécrétées par des cellules endocrines du petit intestin (cellules L du jéjunum pour le GIP et cellules L de l'iléon pour le GLP-1) en réponse à la prise alimentaire et potentialisent la production d'insuline de

façon gluco-dépendante. En d'autre terme ces hormones ne sont actives au niveau des cellules β du pancréas que si la glycémie est élevée. Elles inhibent également la sécrétion de glucagon à la suite d'un repas ce qui potentialise l'utilisation du glucose et inhibe la production hépatique de glucose. Ces molécules ont une action sur les glycémies à jeun et postprandiales. Leur action gluco-dépendante font que le risque d'hypoglycémie est très faible.

Le tableau suivant regroupe les principales caractéristiques des agents pharmacologiques oraux ¹⁸. Néanmoins dans le diabète secondaire à la FK, les agents oraux ne sont pas recommandés comme traitement de choix car ces traitements ne procurent pas de bénéfice sur l'évolution du poids ou de la fonction pulmonaire. Si un traitement oral est néanmoins choisi, il existe des évidences que les métiglinides contrôlent mieux la glycémie postprandiale ^{35, 52}.

Tableau 1. Antihyperglycémiants pour le traitement du diabète de type 2

Classe	Dénomination commune (marque)	Baisse prévue du taux d'HbA _{1c} (monothérapie)	Hypoglycémie	Autres considérations thérapeutiques
Inhibiteur des alpha-glucosidases	acarbose (Glucobay) ^{10,12}	↓	Monothérapie associée à un risque négligeable	<ul style="list-style-type: none"> • Pas recommandé pour le traitement initial en présence d'hyperglycémie marquée (HbA_{1c} ≥ 9,0 %) • Souvent associé à d'autres antihyperglycémiants oraux • Monothérapie sans effet sur le poids • Effets secondaires GI
Médicament agissant sur les incrétilines ^{13,15}	Inhibiteur de la DPP-4 sitagliptine (Januvia)	↓ ↓ ↓ ↓	Monothérapie associée à un risque négligeable	<ul style="list-style-type: none"> • Sans effet sur le poids • Amélioration du contrôle postprandial • Médicament relativement récent dont l'innocuité à long terme est inconnue
Insuline ¹⁶⁻²²	Analogues à action rapide aspart (NovoRapid) glulisine (Apidra) lispro (Humalog) Courte durée d'action régulière (Humulin-R, Novolin ge Toronto) Action intermédiaire NPH (Humulin-N, Novolin ge NPH) Analogues de l'insuline basale à action prolongée détémir (Levemir) glargine (Lantus) Insulines prémélangées Insulines régulière/NPH (Humulin 30/70; Novolin 30/70, 40/60, 50/50) insuline aspart biphasique (NovoMix 30) insuline lispro/insuline lispro protamine en suspension (Humalog Mix25, Mix50)	Selon le schéma, mais jusqu'à ↓ ↓ ↓ ↓	Risque important	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction peut-être la plus marquée du taux d'HbA_{1c} et pas de dose maximale • Beaucoup de préparations et de dispositifs d'administration (dont injection sous-cutanée), donc schéma souple • Risque d'hyperglycémie le plus élevé avec les insulines régulières et NPH • Quand on amorce l'insulinothérapie, envisager d'associer aux antihyperglycémiants oraux pris le jour une injection d'insuline à action intermédiaire ou d'un analogue de l'insuline à action prolongée au coucher (d'autres schémas sont aussi possibles) • Insulinothérapie intensive recommandée si les médicaments ci-dessus ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques • Plus grand risque de prise de poids qu'avec les sulfonylurées et la metformine • Bon contrôle de la glycémie avec les insulines prémélangées chez certains patients
Sécrétagogues de l'insuline	Sulfonylurées gliclazide (Diamicon, Diamicon MR, produit générique) ^{23,24}	↓ ↓	Risque minime/modéré	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction relativement rapide de la glycémie • Tous les sécrétagogues de l'insuline produisent une réduction semblable de la glycémie (sauf le nateglinide, qui est moins efficace) • Nateglinide et repaglinide particulièrement efficaces pour réduire la glycémie postprandiale
	glimépiride (Amaryl) ²⁵⁻²⁷	↓ ↓	Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie et prise de poids particulièrement courantes avec le glibenclamide
	glibenclamide (Diabeta, Euglucon, produit générique) ³	↓ ↓	Risque important	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager d'utiliser d'abord une autre classe d'antihyperglycémiants ou plus quand le risque d'hyperglycémie est élevé (p. ex. personnes âgées, insuffisants rénaux/hépatiques)
	(remarque : le chlorpropamide et le tolbutamide sont toujours offerts au Canada mais sont rarement utilisés) Méglitinides nateglinide (Starlix) ²⁸ repaglinide (GlucNorm) ^{29, 3}	↓ ↓ ↓	Risque minime/modéré Risque minime/modéré	<ul style="list-style-type: none"> • Si une sulfonylurée doit être utilisée dans de tels cas, opter pour le gliclazide (avec lequel l'incidence de l'hyperglycémie est la plus faible²⁹) ou le glimépiride (qui cause moins souvent une hypoglycémie que le glibenclamide²⁷) • Le nateglinide et le repaglinide causent moins souvent une hypoglycémie quand le patient saute un repas

Metformine	Glucophage, Glumetza, produit générique ²³²⁴	↕↕	Monothérapie associée à un risque négligeable	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleurs effets sur l'appareil cardiovasculaire en présence d'un excès de poids • Contre-indiquée si $ClCr/TFGe < 30$ mL/min ou en présence d'insuffisance hépatique • Prudence si $ClCr/TFGe < 60$ mL/min • Monothérapie sans effet sur le poids, associée à une moindre prise de poids en association à d'autres antihyperglycémiants, dont l'insuline • Effets secondaires GI
TZD ³⁵⁻⁶	pioglitazone (Actos) rosiglitazone (Avandia)	↕↕	Monothérapie associée à un risque négligeable	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle plus durable de la glycémie avec la monothérapie par rapport à la metformine ou au glibendamide • Légère réduction de la TA • 6 à 12 semaines pour que l'effet sur la glycémie soit maximal • Prise de poids (pas de hausse du rapport taille/hanches) • Peut provoquer œdème ou insuffisance cardiaque • À éviter en présence d'insuffisance cardiaque • Insuffisance cardiaque plus fréquente en association à l'insuline[*] • Rares cas d'œdème maculaire • Rares cas de fractures chez des femmes⁴⁴⁶ • La possibilité évoquée d'une hausse du risque d'événements cardiovasculaires avec la rosiglitazone devra être étudiée davantage
Médicaments anti-obésité	orlistat (Xenical) ⁴⁷⁻⁴⁹	↓	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> • Favorisent la perte de poids • Pourraient ne réduire la glycémie que chez les personnes qui perdent du poids • L'orlistat peut causer diarrhée et autres effets secondaires GI • La sibutramine peut accroître la fréquence cardiaque et la TA
	sibutramine (Meridia) ⁵⁰⁵¹	↓	Aucune	
Associations de médicaments	Avandamet (metformine + rosiglitazone)	↕↕↕	Monothérapie associée à un risque négligeable	Voir metformine, TZD et sulfonurées
	Avandaryl (glimpéride + rosiglitazone)	↕↕↕	Risque modéré	

○ Insuline ¹⁸

L'insuline doit être injectée sous la peau à l'aide d'une seringue, d'un dispositif stylo à insuline ou d'une pompe. Il en existe deux grands types :

1. l'insuline humaine qui possède la même structure que l'insuline produite par le pancréas humain.
2. l'insuline analogue dont la structure a été modifiée afin de changer sa vitesse d'absorption et sa durée d'action mais sans altérer l'action hypoglycémiante. Grâce à ce profil plus physiologique, le principal avantage des insulines analogues est de réduire le risque d'hypoglycémie.

Ainsi, l'insuline sera classifiée selon son temps d'action :

- a. **Ultra rapide** : elle agit environ 5 à 15 min après son injection et atteint son pic d'action après 1h à 1h30 pour une durée d'action totale de 4 heures. Les insulines avec ce profil d'action sont des insulines analogues.
- b. **Rapide** : administrée 30 min avant les repas, son entrée en action se situe environ 30 min après son injection. Son pic d'action se situe environ 2h après le repas. Sa durée d'action est plus longue que l'insuline ultra rapide et avoisine généralement 6 à 8h.
- c. **Intermédiaire ou lente** : appelée également NPH (Neutral Protamine Hagedorn), elle entre en action entre 1h et 3h après son injection. Son pic d'action se situe entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure. Cette insuline agit environ durant 12 à 16h avec une forte décroissance d'action dans les 4 dernières heures. Il s'agit d'insuline régulière dont l'absorption est retardée grâce à l'ajout du NPH.
- d. **De longue durée d'action** qui entre en action approximativement 4h après son injection. Elle agit environ durant 20 à 24h avec un profil d'action plat sans pic d'action. Les insulines avec ce profil d'action sont des insulines analogues.

L'objectif est de reproduire le mieux possible une sécrétion d'insuline physiologique, pour cela on combinera une insuline prandiale de type ultra-rapide avec une insuline de base de type NPH ou un analogue de longue durée d'action. Dans le diabète relié à la fibrose kystique, le plus souvent l'insuline sera débutée avant les repas et les collations importantes. De plus, si la glycémie est élevée au réveil, on ajoutera au coucher une insuline de longue durée d'action. La majorité des patients fera donc environ 4 injections par jour. Il se peut que ce nombre soit plus élevé si les patients prennent de grosses collations qui elles aussi peuvent justifier une ou des injections d'insuline ultra-rapide ⁵³. L'insuline est le traitement de choix dans le DAFK car elle pourrait, au-delà du contrôle glycémique, permettre un meilleur maintien du poids et de la fonction pulmonaire ⁵⁴.

Suivi et Surveillance glycémiques

- **Surveillance glycémique capillaire :**

La surveillance glycémique capillaire permet d'avoir des informations sur l'état de la glycémie au quotidien, d'adapter le traitement par insuline et de prévenir les hypoglycémies. Elle permet aussi de vérifier l'influence des repas et de l'alimentation sur le niveau de la glycémie.

- **Hémoglobine glyquée :**

L'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est une valeur biologique permettant de déterminer la glycémie moyenne au cours des trois derniers mois. Elle constitue le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Son dosage régulier permet de surveiller l'équilibre glycémique, d'évaluer et d'adapter les traitements des patients. L'équilibre chronique d'un diabète se juge sur l'HbA1c dont la valeur normale se situe entre 4 et 6 % de l'hémoglobine totale, pour la majorité des patients, afin de prévenir l'apparition ou la progression des complications microvasculaires l'objectif est de maintenir l'HbA1c inférieure au seuil de 7 %. Il existe par contre des évidences que l'HbA1c pourrait sous-estimer la glycémie moyenne chez les patients atteints de FK comparativement à ce qui est

observé dans le diabète de type 1 ⁵⁵. Les recommandations conseillent néanmoins d'utiliser la cible de 7 % comme dans le diabète de type 1 et de type 2 pour prévenir les complications mais il n'est pas possible de dépister le diabète sur cette valeur ⁵⁰.

Complications

L'augmentation anormale de la glycémie expose le patient à des problèmes à la fois micro et macro vasculaires tels que :

- Les atteintes microvasculaires :
 - rétinopathie diabétique : le diabète est la première cause de cécité acquise à l'âge adulte. Le diabète augmente aussi le risque de cataracte précoce et de glaucome.
 - maladies et insuffisance rénales (néphropathie diabétique) : le diabète est la première cause d'entrée en hémodialyse ou de greffe rénale.
 - des lésions nerveuses. La principale atteint les fibres nerveuses les plus longues provoquant une perte de sensibilité avec ou sans douleurs au niveau des membres inférieurs (neuropathie diabétique périphérique). Il existe aussi une atteinte du système nerveux autonome pouvant toucher l'estomac (gastroparésie, vidange ralentie de l'estomac), l'érection (dysfonction érectile ou impuissance), le cœur (neuropathie autonome cardiaque affectant par exemple le contrôle de la fréquence cardiaque avec une tachycardie) ou encore d'autres organes comme la vessie (vessie neurogène, difficulté à uriner). L'atteinte neurologique des pieds peut occasionner des lésions cutanées spécifiques de type ulcère des orteils (mal perforant plantaire).
- Les atteintes macrovasculaires :
 - au niveau des membres inférieurs, l'artériopathie oblitérante qui en conjonction avec les atteintes neurologiques augmente le risque d'ulcère et d'amputation

- une atteinte des vaisseaux coronaires pouvant occasionner de l'angine de poitrine et infarctus
- une atteinte des vaisseaux cérébraux avec un risque accru d'accident vasculaire cérébral.

Dans de nombreux cas, le risque de plusieurs de ces complications est amplifié par la coexistence avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension, les dyslipidémies athérogènes ou le tabagisme ¹⁸.

E. Diabète associé à la fibrose kystique

Description

L'augmentation anormale de la glycémie expose le patient à la fois à des problèmes spécifiques au diabète (rétinopathie, neuropathie et néphropathie) mais aussi directement reliés à la FK tels que la perte de poids et de fonction pulmonaire. Ce dernier point est essentiel puisqu'à la différence des autres formes de diabète pour lesquels la mortalité est essentiellement de causes cardiovasculaires, les patients qui présentent un DAFK décèdent de causes pulmonaires. Si l'association entre la survenue du diabète et le déclin du poids ou de la fonction pulmonaire est bien établi, le rôle direct de l'hyperglycémie et/ou de l'hypoinsulinémie reste à établir et fait l'objet de nombreuses recherches ³⁵.

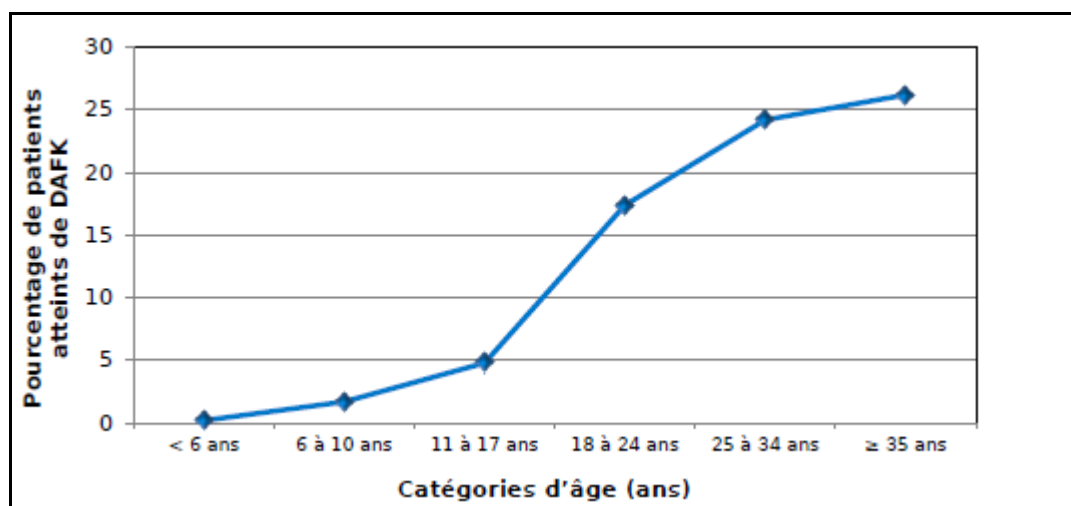
Le DAFK est dû à l'atteinte endocrine du pancréas. Il s'agit d'un type de diabète spécifique qui comporte ses caractéristiques propres qui correspondent parfois à ce qui est observé dans le diabète de type 1 et parfois au diabète de type 2 (Tableau II).

Tableau II : Comparaison des différents types de diabètes

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	DAFK
Prévalence	0,2% de la population générale	11% de la population générale	35% de la population FK
Âge	Enfance, adolescence	30-40 ans	20–24 ans
Poids	Normal	Obèse	Normal ou maigre
Déficiencia insulínica	Complète	Partielle	Sévère mais incomplète
Résistance à l'insuline	Modérée	Sévère	Modérée, varie selon les épisodes d'infections
Autoimmunité	Oui	Non	Non
Causes de décès	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire	Insuffisance pulmonaire
HbA1c	Bon indicateur	Bon indicateur	Mauvais indicateur
Traitement	Insuline	Agents oraux & Insuline	Insuline
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Non
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Non

Il est caractérisé par un défaut de sécrétion d'insuline comme dans le diabète de type 1 et par une forte élévation de la glycémie principalement après les repas comme dans le diabète de type 2. La probabilité de développer le DAFK augmente en vieillissant avec près de 10 % de risque par décennie (Figure 12).

Figure 12 : Prévalence du DAFK par catégorie d'âge



Source : Rapport du registre de la Fondation canadienne de fibrose kystique 2009.

De plus comme dans le diabète de type 2 ce diabète est précédé d'une phase d'intolérance au glucose avec une augmentation des glycémies postprandiales. L'association entre l'élévation des glycémies et la baisse du poids ou de la fonction pulmonaire est détectable dès cette période jusqu'à 4 ans avant le diagnostic du diabète ³⁴.

Symptômes

Il est possible que les patients ne présentent aucun symptôme ou encore que ceux-ci soient confondus avec ceux d'une surinfection (fatigue, perte de poids et/ou de fonction pulmonaire). Lorsqu'il y a hyperglycémie importante avec des valeurs souvent supérieures à 11,0 mmol/L, cela entraîne l'envie fréquente d'uriner et/ou de boire, une perte de poids et une fatigue anormale.

Dépistage et Diagnostic

Compte tenu de la fréquence des cas asymptomatiques et afin d'éviter un diagnostic tardif qui pourrait aggraver l'état de santé des patients, un dépistage systématique avec une HGPO annuelle est recommandé à partir de l'âge de 10 ans.

Ce test doit être réalisé lorsque le sujet est à distance d'une surinfection, et, si les résultats sont anormaux il est recommandé de réaliser un deuxième test afin de confirmer le diagnostic ⁵⁴.

Traitement et suivi

La prise en charge du DAFK doit-être multidisciplinaire et réalisée conjointement par un endocrinologue, un pneumologue et une nutritionniste.

Le diagnostic d'un DAFK entraîne des recommandations diététiques différentes de celles proposées dans les autres cas de diabète. Contrairement aux autres formes de diabète, il ne faut en aucun cas réduire les apports caloriques ou se priver de glucides. La priorité reste un régime généreux (120-140 % des besoins théoriques en calories), indispensable pour maintenir ou restaurer un poids satisfaisant. Les objectifs nutritionnels recommandés pour toutes les personnes atteintes de FK sont : un indice de masse corporelle (IMC) supérieur au 50^{ème} percentile de 2 à 20 ans ; et pour les adultes, un IMC supérieur ou égal à 22 kg/m² pour les femmes et supérieur ou égal à 23 kg/m² pour les hommes ⁵⁶.

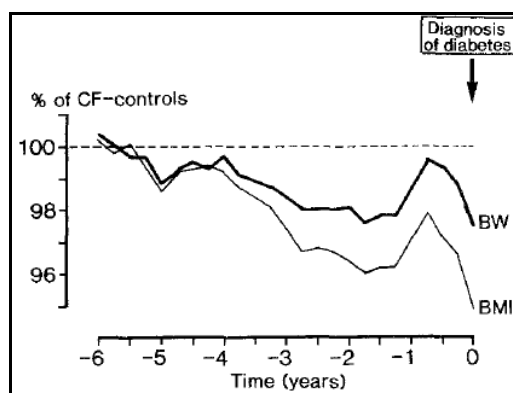
Si malgré les mesures diététiques les glycémies restent supérieures aux objectifs, il faut recourir à un traitement pharmacologique. Il se réalise selon deux stratégies : cibler les glycémies postprandiales avec les analogues de l'insuline à action ultra-rapides ou avoir un schéma simple avec une insuline basale par 24h. Pour l'instant, il n'existe aucun consensus ni sur le moment le plus opportun pour introduire l'insuline ni sur la façon de le faire. L'insulinothérapie est privilégiée comparativement aux traitements oraux en raison du bénéfice additionnel pour le contrôle du poids et/ou de la fonction pulmonaire au-delà de la prévention de l'appariation ou de la progression des complications spécifiques du diabète : rétinopathie, néphropathie et neuropathie.

Complications spécifiques

Perte de poids

Il a déjà été démontré que l'IMC était plus bas chez les personnes DAFK âgés de plus de 15 ans et que ce déclin débutait 3 à 4 ans avant le diagnostic du diabète ^{57, 58} (Figure 13). Il est donc possible qu'un dépistage et une prise en charge précoce permettent de prévenir ou de limiter cette perte pondérale. L'intervention la plus appropriée reste à établir mais il existe des évidences que l'insuline procurerait un bénéfice significatif ^{35, 54}.

Figure 13 : La baisse de l'IMC survient avant le diagnostic du diabète

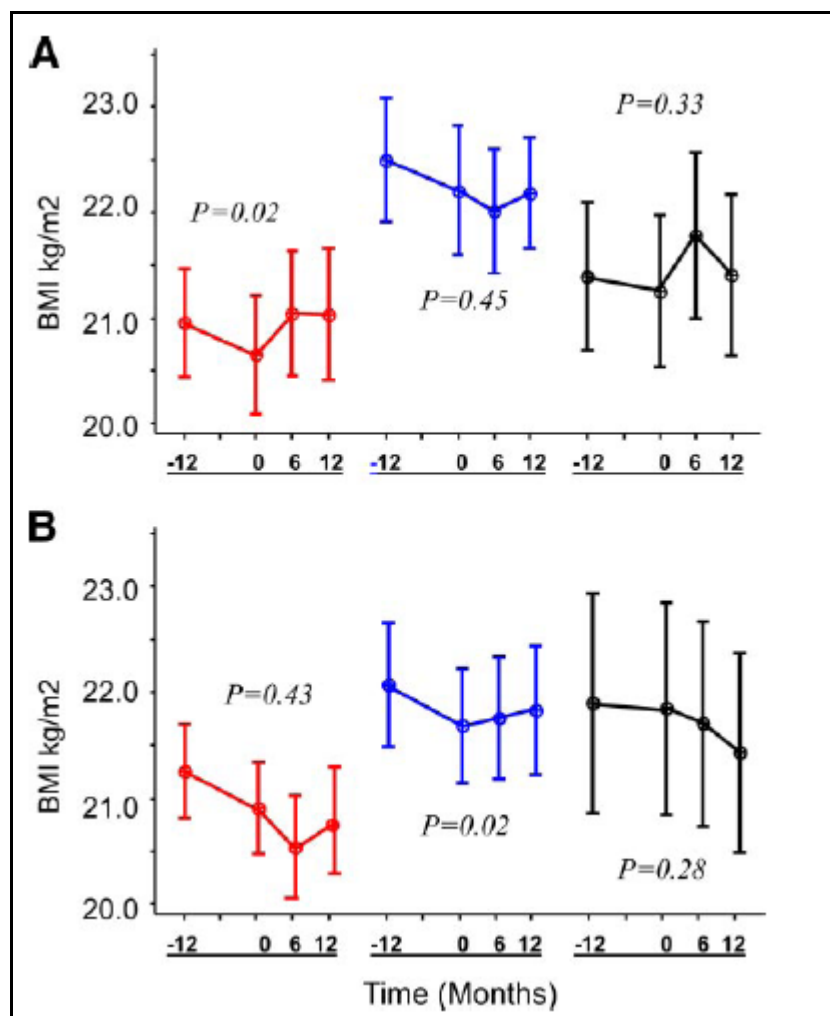


Source ³⁴

L'étude CFRDT a randomisé des patients présentant soit une intolérance au glucose soit une hyperglycémie franche aux temps intermédiaires de l'HGPO (30, 60 ou 90 min) mais **sans diabète** en 3 groupes : un comprimé placebo, du repaglinide (Gluconorm®) aux 3 repas ou encore 3 injections d'une insuline ultra-rapide d'Aspart (Novorapide®).

Dans cette étude, il a été démontré que la mise sous insuline pouvait prévenir la baisse de l'IMC associée à ces états de pré-diabète alors que le repaglinide, pour un contrôle comparable de la glycémie, n'avait pas d'impact significatif sur l'IMC ³⁵ (Figure 14).

Figure 14 : Évolution de l'IMC 12 mois avant ainsi que 6 et 12 mois après différents traitements



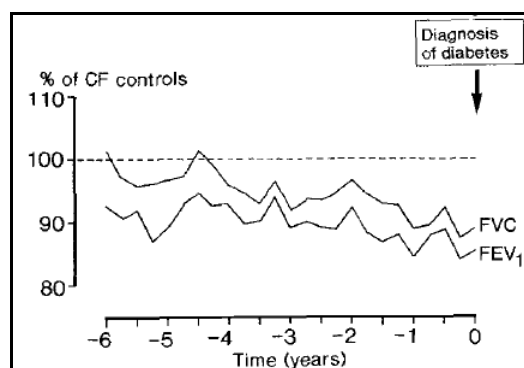
Légende : Rouge : groupe traité à l'insuline, bleu : groupe placebo, noir : groupe traité au répaglinide. Panel A : groupe de 61 sujets DAFK sans hyperglycémie à jeun. Panel B : groupe de 20 sujets IGT.

Perte de fonction pulmonaire

Comme pour le poids, une baisse accentuée de la fonction pulmonaire peut être identifiée 3 à 4 ans avant le diagnostic du DAFK (Figure 15). De plus, cette baisse est proportionnelle au degré de sévérité de l'intolérance au glucose et de l'insulinopénie

suggérant ici aussi qu'un dépistage et une prise en charge précoce et une intervention thérapeutique puisse prévenir cette perte.

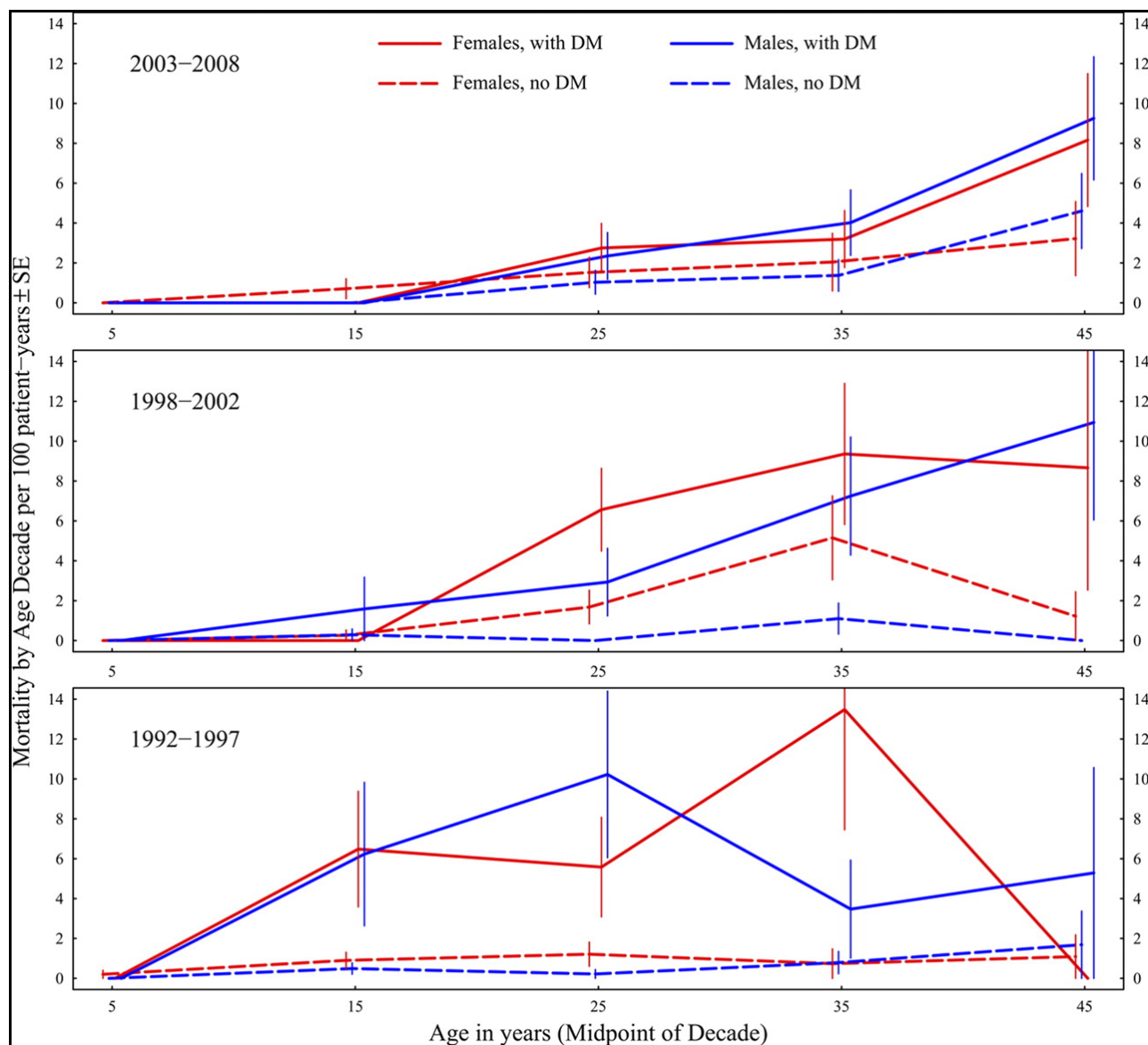
Figure 15 : Déclinaison de la fonction pulmonaire avant le diagnostic du diabète



Source³⁴

La présence de DAFK multiplie par six le risque de mortalité. À l'âge de 30 ans, le taux de survie des patients diabétiques est de 25 % alors qu'il est de plus de 60 % chez les patients FK non diabétiques⁵⁹. Néanmoins, lorsque la mortalité des patients FK a été analysée par sexe et par âge au cours de trois périodes (Figure 16) : 2003 - 2008, 1998 - 2002 et 1992 - 1997 : l'écart de mortalité entre les patients FK avec et sans diabète ainsi que la différence entre les sexes a diminué au cours de ces périodes. On estime que le dépistage précoce et la prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose a pu contribuer à réduire la surmortalité associée au DAFK⁵³.

Figure 16 : Évolution de la mortalité des patients FK versus DAFK par sexe et par décade d'âge au cours de trois périodes



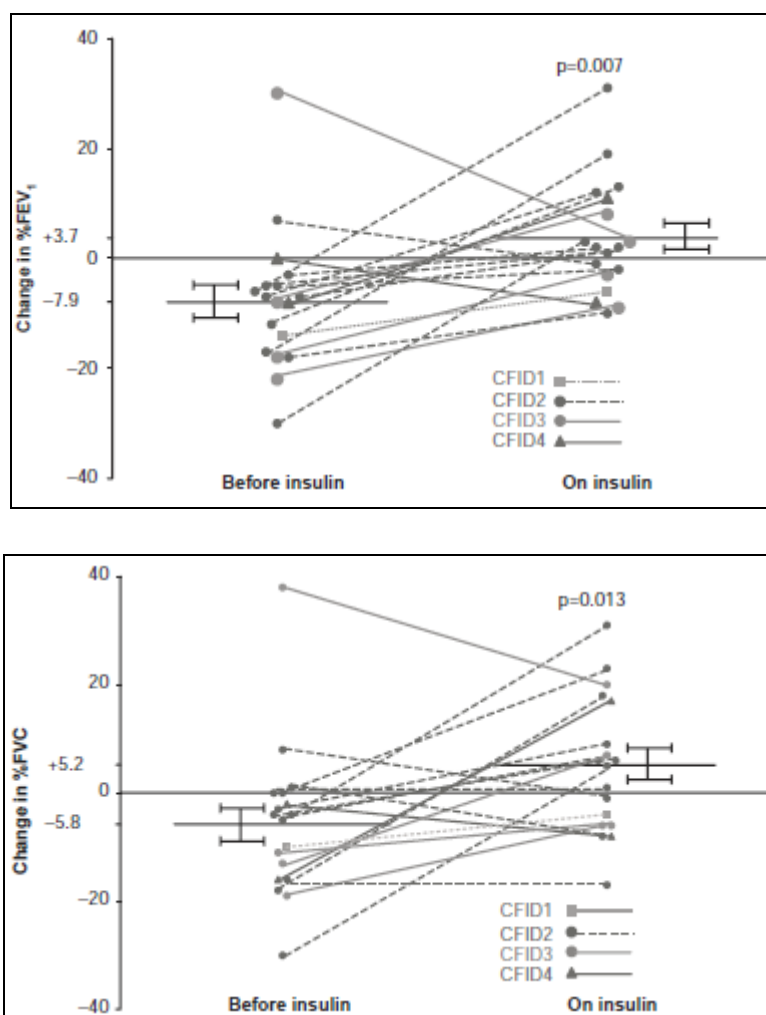
Source ⁵³

Légende : Les femmes sont indiquées en rouge, et les hommes en bleu. Les patients DAFK sont représentés en traits pleins, et les patients FK non diabétiques sont représentés en pointillés.

Dans une récente étude, Hameed et coll. ont émis l'hypothèse qu'un traitement précoce à l'insuline détémir pourrait améliorer la fonction pulmonaire de patients atteints de fibrose kystique ⁶⁰. L'insuline détémir est connue pour avoir un profil d'absorption stable et le potentiel d'éviter les hypoglycémies nocturnes.

Cette insuline a donc été administrée, une fois par jour, à une vingtaine de patients classés en quatre différents groupes de déficit insulinaire (Figure 17) : l'administration du détémir a été suivie d'une amélioration significative de la fonction pulmonaire de ces patients FK.

Figure 17 : Évolution de la fonction pulmonaire de 18 patients FK, avant et après traitement à l'insuline détémir.



Source ⁶⁰

Légende : CFID 1 : pic de glycémie compris entre 8,2 et 11,1 mmol/L ; CFID 2 : pic de glycémie \geq 11,1 et glycémie à 120 min $<$ 11,1 mmol/L ; CFID 3 : DAFK sans hyperglycémie à jeun ; CFID 4 : DAFK avec hyperglycémie à jeun.

CFID : Cystic Fibrosis Insulin Deficiency (Déficit d'insuline lié à la Fibrose Kystique)

Le DAFK étant lié à une insulino-pénie, une étude prospective de trois ans a cherché à la détecter de façon précoce sur près de 150 patients atteints de FK afin de la traiter ⁶¹. Du nombre total de ces patients, 28 ont démontré des anomalies précoces de sécrétion d'insuline. Ils ont conséquemment été traités avec une faible dose d'insuline et ont été comparés à un groupe contrôle de patients FK tolérants au glucose et non traités à l'insuline. Après trois ans de traitement, les patients FK insulino-péniques ont vu une stabilisation de leur fonction pulmonaire tandis que celle des patients FK contrôles a diminué.

Un traitement précoce à l'insuline pourrait donc aider à prévenir une détérioration de la fonction pulmonaire.

F. Effet du sexe et du génotype

Dans la Fibrose Kystique

Parmi les patients atteints de FK, les femmes ont un taux de survie moins bon que les hommes : cela est appelé le *gender-gap* ⁶². Le sexe féminin est un important facteur de risque pour la détection précoce de *Pseudomonas aeruginosa* ^{62, 63} et pour le taux de déclin de la fonction pulmonaire dans certaines catégories d'âges ⁶⁵. De plus, il est caractérisé par une survie réduite ^{66, 67}, un risque accru de mort prématurée ⁶⁷, un apport énergétique réduit ⁶⁸, des exigences plus élevées de l'énergie au repos ⁶⁹ et un nombre plus élevé d'exacerbations pulmonaires aiguës que leurs homologues masculins ⁷⁰.

Une étude sur des femmes FK a comparé leur volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) au cours des différentes phases de leur cycle menstruel : au

moment de l'ovulation (taux élevé de 17β -estradiol et taux faible de progestérone), pendant la phase lutéale (taux élevé de 17β -estradiol et taux élevé de progestérone) et pendant la phase menstruelle (faible taux de 17β -estradiol et faible taux de progestérone) ⁷¹. Le VEMS était significativement plus élevée pendant la phase lutéale par rapport aux autres phases du cycle. Les auteurs ont donc suggéré que, chez les femmes FK, les changements dans la fonction pulmonaire seraient liés aux variations des niveaux de progestérone.

Dans une étude *in vitro* utilisant une lignée épithéliale de cellules humaine bronchiolaire de patients FK, il a été démontré que le 17β -estradiol à des concentrations nM pouvait empêcher la dégradation du canal CFTR par le protéasome et ainsi augmenter son activité ⁷².

Enfin, deux études effectuées chez l'animal : l'administration de 17β -estradiol exogène à des rattes ayant subi une ovariectomie augmente l'expression de la protéine CFTR dans les tissus utérins ⁷³. Dans les myocytes ventriculaires extrapulmonaires de cobayes, le 17β -estradiol a montré un effet de potentialisation du courant Cl^- de la protéine CFTR ⁷⁴.

Dans le diabète de type 1 ou de type 2

La prévalence globale du diabète est plus faible chez les femmes pré-ménopausées, une tendance qui s'inverse après la ménopause ⁷⁵.

La plupart des articles ont montré que, dans le diabète de type 1, la différence entre les sexes était absente ⁷⁶ ou mineure ⁷⁷.

Les actions antidiabétiques des œstrogènes ont été confirmées dans deux grandes études randomisées, contrôlées et en double aveugle. L'étude *Women's Health Initiative*, qui comprenait plus de 15 000 femmes, a montré une diminution de 20 % dans l'incidence du diabète grâce à un traitement hormonal substitutif de 5 ans ⁷⁸. La seconde étude, *Heart and Estrogen/Progestin Replacement*, a porté sur 3000 femmes ayant une prédisposition au stress oxydatif et aux maladies coronariennes, et donc à

haut risque de développer le diabète de type 2. Elle a montré une réduction de 32 % de l'incidence du diabète après 4 ans dans le groupe traité avec des œstrogènes ⁷⁹.

Une récente étude a montré que le récepteur aux œstrogènes ER α empêchait l'apoptose des îlots à la fois chez la souris mais également dans des îlots humains ⁸⁰.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que, dans le diabète de type 2, l'exposition aux œstrogènes a un effet protecteur sur la survenue du diabète et que cet effet passe probablement par un effet favorable des œstrogènes sur la cellule β .

Dans le diabète associé à la fibrose kystique

- ***Effet du sexe***

Dans plusieurs études de 2005, il a été démontré que, chez les femmes, le développement du DAFK avait de plus graves conséquences cliniques. Ainsi, leur fonction pulmonaire pourrait être diminuée jusqu'à 20 % comparativement aux femmes NGT ⁸¹. Leur survie serait fortement diminuée par rapport aux femmes non-DAFK (-16,3 ans) mais également par rapport aux hommes DAFK (-16,7 ans) ⁶. Toutefois, cette différence ne semble se produire qu'après l'adolescence ⁸² ou après au moins une année d'établissement du DAFK ⁸¹.

Enfin, une étude de 2008 où les sujets ont été appariés, a mis en évidence que la diminution de la fonction pulmonaire était plus importante chez les femmes DAFK que chez les hommes DAFK ⁸³.

- ***Effet du génotype***

Il est bien établi que les personnes homozygotes pour les mutations les plus graves du gène CFTR (notamment le $\Delta F508$) sont plus susceptibles de développer un diabète que ceux avec des mutations moins sévères ^{3,84}.

En effet, une étude de 1993 avait constaté que chez les patients FK de plus de 18 ans, le DAFK est plus fréquent et est diagnostiqué plus tôt chez les homozygotes

$\Delta F508$ que les hétérozygotes. Ces données avaient déjà suggéré que la survenue du DAFK était liée au génotype ⁸⁵. Une étude plus récente a confirmé ces résultats ⁵.

Bien que cela n'ait pas été significativement différent, une homéostasie anormale du glucose a été observée chez 24 % des sujets hétérozygotes et 40 % des sujets homozygotes et un DAFK a été diagnostiqué chez 21 % des sujets hétérozygotes et 33 % des sujets homozygotes ⁸⁶.

Toutefois, une étude italienne a montré que, bien que la mutation $\Delta F508$ soit la plus fréquemment trouvée chez les patients DAFK (52 %), elle l'est également chez les patients non-DAFK (48,6 %) et que cette différence n'est pas significative ⁸⁷.

3 : Objectifs et Hypothèses

Suite à des traitements de plus en plus agressifs pour combattre les infections respiratoires et à l'utilisation d'enzymes pancréatiques, l'espérance de vie des patients atteints de FK s'est progressivement améliorée. En conséquence, de nouvelles complications sont apparues, notamment le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK).

Ce diabète particulier est précédé par une période d'intolérance au glucose^{2, 3}. Sa cause principale est une destruction progressive de l'architecture des îlots pancréatiques secondaires à la fibrose du pancréas conduisant à une diminution de la capacité de sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques⁴.

Plusieurs études ont montré que les femmes étaient plus à risque de développer le DAFK, avaient une fonction pulmonaire et une survie réduite^{6, 8, 7}.

La relation entre le génotype et le phénotype chez les patients FK est bien connue. Ceux homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ ont tendance à avoir un moins bon statut clinique. La mutation $\Delta F508$ est l'une des nombreuses mutations sévères conduisant à une insuffisance pancréatique exocrine et donc à une diminution de la sécrétion d'insuline. Toutefois, malgré l'importance de la sécrétion d'insuline réduite dans la survenue du DAFK, jusqu'à présent, aucune comparaison de la concentration plasmatique d'insuline entre les hommes et les femmes atteints de FK n'a été étudiée.

Les principaux objectifs de cette étude étaient donc :

- de mettre en évidence les différences entre les sexes dans les taux d'insuline plasmatique au cours d'un test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO),
- de mettre en évidence l'importance du sexe dans la survenue des anomalies de la tolérance au glucose au sein de la population FK,

- de préciser l'association de ces différences de sécrétion de l'insuline avec la détérioration du statut clinique à long terme.

Selon notre hypothèse, les femmes FK devraient avoir une sécrétion d'insuline plus faible ce qui pourrait contribuer à un plus mauvais pronostic.

Pour répondre à ces questions, nous avons utilisé la *Montreal Cystic Fibrosis Cohort* (MCFC). Cette cohorte prospective observationnelle été créée en 2004 dans le cadre de la mise en place du dépistage systématique du DAFK à la clinique de FK du CHUM. Des prélèvements additionnels ont été réalisés permettant d'étudier les mécanismes impliqués dans la survenue du DAFK.

4 : Sujets et Méthodes

Sujets :

Les sujets ont été recrutés dans la clinique de fibrose kystique du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et ont subi une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). La Cohorte de Fibrose Kystique de Montréal (*Montreal Cystic Fibrosis Cohort* ou MCFC) a été créée en 2004 dans le cadre d'un programme de dépistage systématique pour : étudier les mécanismes conduisant à l'intolérance au glucose, caractériser et identifier les associations entre les dysglycémies et les conséquences cliniques (perte de poids ou de fonction pulmonaire) chez les patients FK. Tous les 18 à 24 mois, les patients réalisent une HGPO dans des conditions standardisées à la suite de laquelle des données biologiques et cliniques sont recueillies (Figure 18).

Figure 18 : Résumé des deux phases de l'étude et des principaux tests. *Encadré*

rouge : partie utilisée pour mon mémoire

	PHASE 1			PHASE 2				
	Test I (0)	Test II (± 18 mois)	Test III (± 3 ans)	Test IV (± 4.5 ans)	± 5.5 ans	Test V (± 6.5 ans)	± 7.5 ans	Test VI (± 8.5 ans)
HGPO	✓	✓	✓	✓		✓		✓
Impédance	✓	✓	✓	✓		✓		✓
Collecte des données cliniques	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Le protocole a été approuvé par le comité éthique de la recherche du CHUM, et tous les sujets ont reçu une copie signée du formulaire de consentement écrit.

Critères d'exclusion : La prise de médicaments ou des conditions pouvant interférer avec le métabolisme du glucose telles que : hémoptysie, fièvre, traitement antibiotique, grossesse etc. Si un patient présentait un critère d'exclusion, le test était

reporté 3 à 6 mois plus tard, au moment du prochain rendez-vous médical lorsque le sujet était en condition stable. Les sujets diagnostiqués DAFK ont subi une deuxième HGPO pour confirmer le diagnostic et ont été exclus du suivi de l'étude.

Tous les sujets disponibles en Juillet 2010 ont été inclus soit 200 sujets à l'inclusion et 116 après un suivi moyen de 24.5 ± 10.3 mois.

Test de tolérance au glucose :

Tous les sujets ont réalisé une HGPO de deux heures. Après une nuit de jeûne, une voie veineuse périphérique est posée puis les sujets ingèrent, en moins de 5 min, une solution de glucose : 1,75 g / kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 75 g selon les recommandations de l'association canadienne du diabète. Les échantillons de sang ont été prélevés à 0, 30, 60, 90 et 120 min ($T_0, 30, 60, 90, 120$) pour mesurer le glucose plasmatique et les concentrations d'insuline. Le glucose plasmatique a été immédiatement déterminé en duplicata, avec un analyseur de glucose (YSI 2300 plus STAT, glucose et lactate Analyzer, YSI Inc Yellow Springs, OH, USA). Les taux d'insuline ont été déterminés en duplicata par essai radioimmunologique (Linco Research, Inc St-Charles, MO, USA).

Sur la base de leur statut de tolérance au glucose, les patients ont d'abord été classés en 3 groupes : NGT (tolérance au glucose normale), IGT (intolérance au glucose) et DAFK.

Sur la base de leur statut de tolérance au glucose au deuxième test d'HGPO, les sujets ont été classés en 3 groupes: **A) stables** : sujets qui ont maintenu leur statut (NGT ou IGT) lors des deux tests; **B) progresseurs** : sujets qui ont détérioré leur tolérance au glucose (de NGT à IGT ou de IGT à DAFK) et **C) régresseurs** : sujets qui ont amélioré leur tolérance au glucose (de IGT à NGT).

Variables :

Données anthropométriques : Le génotype a été extrait des dossiers médicaux. La fonction pulmonaire a été mesurée par spirométrie le jour de l'HGPO utilisant le

pourcentage prédit du volume expiratoire maximal en 1 seconde exprimé soit en pourcentage du VEMS prédit, soit en L/min (Medgraphic 1870, St. Paul, MN, USA). L'insuffisance pancréatique a été définie par un supplément en enzymes selon les données du dossier médical. Le poids corporel a été mesuré en utilisant une balance électronique (Tanita Corporation Arlington Heights, IL, USA) et la taille par une toise murale. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en utilisant le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres (kg/m^2).

Dosages biochimiques : Le profil inflammatoire incluant le fibrinogène et la protéine C-réactive (CRP) a été déterminé par dosage néphélométrique par Beckman (Beckman Coulter Canada Inc, Mississauga, ON, Canada).

Les différentes valeurs de glycémie et d'insuline ont été utilisées pour évaluer la sensibilité à l'insuline en utilisant un des indices proposés par Stumvoll et al (86) : $\text{Sensibilité} = 0,156 - 0,0000459 * \text{Ins}_{120} (\text{pmol/L}) - 0,000321 * \text{Ins}_0 (\text{pmol/L}) - 0,00541 * \text{Glyc}_{120} (\text{mmol/L})$.

L'aire sous la courbe (AUC) entre T_0 et T_{30} de l'insuline, obtenus au cours de l'HGPO, semble mieux refléter la première phase de sécrétion d'insuline chez les sujets FK⁴⁶. Elle a donc été utilisée comme un indice de première phase de sécrétion d'insuline. L'AUC₃₀₋₁₂₀ a été utilisée comme un indice de la seconde phase de sécrétion d'insuline et l'AUC₀₋₁₂₀ pour l'excursion globale des niveaux d'insuline.

Analyses statistiques :

Les données sont exprimées comme la moyenne \pm l'écart-type. Les AUC pour l'insuline et le glucose ont été calculées par le logiciel GraphPad Prism 4 pour Windows. Les données ont été analysées par test t pour variables non appariées et par une analyse de variance (ANOVA) suivie d'un test LSD post-hoc pour les différences entre les statuts de tolérance au glucose. Nous avons utilisé le logiciel SPSS pour Windows (version 16.0 de SPSS, Chicago, IL). La significativité a été acceptée à $p \leq 0,05$.

5 : Résultats

INSULIN SECRETION: IMPACT OF GENDER IN THE MONTREAL CYSTIC FIBROSIS COHORT

Belson L.^{1,2}, Mailhot G.^{2,7}, Berthiaume Y.^{3,6}, Coderre L.^{1,2,6} and Rabasa-Lhoret R.¹⁻⁵

¹ Platform for Research on Obesity, Metabolism, and Diabetes (PROMD), Metabolic Unit laboratory, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Department of Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ CRCHUM, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) – Department of medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Endocrinology division, Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁵ Montreal Diabetes Research Center (MDRC) and CHUM Research Center, CHUM, Montréal, Québec, Canada

⁶ Department of Medicine, Université de Montréal, 2900 Boulevard Édouard-Montpetit Montréal, Québec, Canada

⁷ Research Center, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Running title:

Send correspondence and reprint requests to

Rémi Rabasa-Lhoret

Institut de recherches cliniques de Montréal,

110 avenue des Pins Ouest,

Montréal, QC,

Canada, H2W 1R7

Abstract:

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal autosomal recessive disease among Caucasians. Due to an increase in CF patients' life expectancy, new complications have emerged. Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) is a major co-morbidity associated with increased morbidity and mortality and is primarily due to a defect in insulin secretion. Studies have shown that women have a higher risk of developing CFRD. However, despite the importance of reduced insulin secretion in CFRD, gender comparison of plasma insulin concentrations in CF patients has not yet been investigated.

Objectives: Using an ongoing prospective observational cohort of non-diabetic CF patients, to highlight the gender differences in insulin concentration and glucose tolerance evolution during an oral glucose tolerance test (OGTT).

Research design and Methods: Subjects were recruited from the Montreal Cystic Fibrosis Cohort (MCFC) as part of a systematic screening program for diabetes. Subjects for whom data was available as of July 2010 were included. All subjects underwent a 2-h OGTT. Blood samples were taken every 30 min and, from these samples, insulin secretion, sensitivity and glucose tolerance were evaluated.

Results: Two hundred CF subjects were included at baseline and 116 after a mean of 24.5 ± 10.3 months of observational follow-up. Although men and women were of similar age, functional pulmonary status and genotype, there were statistical gender differences in glycemic and insulinemic excursions. For a similar glucose AUC₀₋₁₂₀ ($p = 0.488$), women's mean insulin AUC₀₋₁₂₀ was higher ($p = 0.009$). When the cohort was separated by tertiles of insulin AUC₀₋₃₀ at baseline, the comparison of glucose tolerance status demonstrated that all women in the highest tertile either remained stable (84.2%) or regressed (15.8%) after a follow-up period of 2 years. None of these women exhibited deteriorated glucose tolerance after two years. Interestingly, these results were not observed in men.

Conclusion: Our results indicate that non-diabetic CF adult women present a higher insulin secretion when compared to CF men. Furthermore women with the highest insulin secretion did not deteriorate their glucose tolerance after 2 years of

observational follow-up. The potential implications of this gender dimorphism in CF remain to be established.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal autosomal recessive disease among Caucasians, affecting 1 in 3800 births in Canada.¹ CF is caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene that encodes a chloride channel localized in the apical membrane of epithelial cells. The absence of a functional CFTR protein increases the viscosity of the secretions of many organs including the lungs, intestines and exocrine pancreas. People with CF generally develop respiratory failure and exocrine pancreatic insufficiency due to an accumulation of mucus in these tissues. When using aggressive treatments to combat respiratory infections and maintain an acceptable nutritional status, in Canada, life expectancy of CF patients has gradually improved and the median predicted age of survival rose to 46.7 years.¹ With this increased lifespan, new complications have emerged including Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD).²

CFRD is preceded by a period of glucose intolerance^{3, 4} and its main cause is progressive destruction of pancreatic islet architecture secondary to pancreatic fibrosis⁵. Consequently, pancreatic endocrine β cells are unable to efficiently secrete insulin. An additional contribution of insulin resistance in CFRD patients is debated.⁶ Number of studies have shown that CF women were at higher risk of developing CFRD, having decreased lung function and reduced survival, resulting in a difference of approximately seventeen years in median survival age with, however, a narrower difference in recent years^{7, 8, 9}.

Concerning pancreatic disease, the relationship between genotype and clinical outcomes in CF patients is well known. CF patients homozygous for the $\Delta F508$ mutation tend to have a more severe clinical course including a greater frequency of exocrine pancreatic insufficiency and thus, a decreased insulin secretion¹⁰.

Despite the importance of reduced insulin secretion in CFRD occurrence and potentially in CFRD prognosis and given the pre-existing gender gap in CF survival, until now and to our knowledge, gender comparison of plasma insulin concentration in CF patients has never been investigated. Thus, the main purpose of this study was to highlight the gender differences in insulin levels during an oral glucose tolerance test (OGTT), using an ongoing prospective observational cohort of non-diabetic CF patients. Our hypothesis was that CF women would display a lower insulin secretion that could potentially contribute to a higher risk for conversion to CFRD.

Research design and Methods

Subjects

Subjects were recruited from the cystic fibrosis clinic of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). The Montreal Cystic Fibrosis Cohort (MCFC) was established in 2004 as part of an ongoing systematic screening program to study mechanisms leading to glucose intolerance, to characterize dysglycemia and to identify associations of pre-diabetic states with clinical outcomes in CF patients. Every 18 to 24 months, CF patients without established diagnosis of diabetes undergo a second oral glucose tolerance test (OGTT) in similar standardized conditions and a sampling of biological data from blood serum. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the CHUM, and all subjects received a signed copy of the written consent form. CF subjects were over 18 years of age. The inclusion/exclusion criteria were previously described in details ¹¹. Briefly, subjects were not using medication or affected by conditions that can interfere with glucose metabolism: haemoptysis, fever, antibiotic treatment, pregnancy, etc. If a patient had any sign of infection confirmed by a trained pneumologist, the test was postponed to the next medical appointment, 3 to 6 months later. CF patients diagnosed with *de novo* CFRD underwent a second OGTT to confirm the diagnosis and were excluded from follow-up.

All subjects for whom data was available as of July 2010 were included: 200 at baseline and 116 after 24-month follow-up.

Anthropometric data

Genotype status was obtained from medical files. Pulmonary function was measured by spirometry on the day of the OGTT using predicted %FEV1 (Medgraphic 1870, St. Paul, MN, USA) as variables. Pancreatic insufficiency was defined by current enzyme supplementation. Body weight was measured using an electronic scale (Tanita Corporation Arlington heights, IL, USA) and standing height by a wall stadiometer. BMI was calculated using weight in kilograms divided by height in meter (kg/m^2).

Oral Glucose Tolerance Test (OGTT):

All subjects underwent a 2-h OGTT. After an overnight fast, they ingested, in less than 5 min, a glucose solution: 1.75 g/kg of body weight to a maximum of 75 g according to Canadian Diabetes Association guidelines¹². Blood samples were taken at 0, 30, 60, 90 and 120 min ($T_{0, 30, 60, 90, 120}$) to measure plasma glucose and insulin concentrations. Plasma glucose was determined immediately in duplicate with a Glucose Analyzer (YSI 2300 STAT plus, Glucose & Lactate Analyzer, YSI Inc. Yellow Springs, OH, USA). Insulin levels were measured in duplicate using a human insulin radioimmunoassay (Linco Research, Inc. St-Charles, MO, USA).

Based on their glucose tolerance status, as defined by the Canadian Diabetes Association, the patients were first classified in 3 groups: NGT (normal glucose tolerance), IGT (impaired glucose tolerance) and CFRD. The second glucose tolerance status led to the classification of CF patients into 3 groups: A) **stable**: patients that maintained their status (NGT or IGT) at the two screenings; B) **progressor**: patients that deteriorated their glucose tolerance from NGT to IGT or from IGT to CFRD, and C) **regressor**: patients that improved their glucose tolerance: i.e. that reverted from IGT at baseline to NGT at follow-up.

Biochemical dosages

Inflammatory markers included plasma fibrinogen and C-reactive protein (CRP) concentrations and were determined by nephelometric assay using Beckman (Beckman Coulter Canada Inc., Mississauga, ON, Canada).

Glucose levels, insulin secretion and insulin sensitivity

Insulin and glucose values during the OGTT were used to evaluate insulin sensitivity and secretion using validated indices. The index proposed by Stumvoll & al ¹³ was used for insulin sensitivity while insulin AUC₀₋₃₀, (area under the curve of insulin from time 0 to 30 min of the OGTT) obtained during the OGTT was used as an index of early insulin secretion, insulin AUC₃₀₋₁₂₀ (AUC from time 30 to 120 min) for second phase and insulin AUC₀₋₁₂₀ for overall secretion ¹⁴. The disposition index (insulin secretion adjusted for the degree of insulin resistance) was calculated using the Stumvoll index and insulin AUC₀₋₁₂₀.

Statistical analysis

Data values are expressed as mean \pm SD. The AUC for both insulin and glucose were calculated by the software GraphPad Prism for Windows. Data were analyzed using unpaired t-tests for gender differences analysis and one-way ANOVAs followed for status evolution differences followed by a Fisher's least significant difference (LSD) post-hoc test when differences were found. SPSS program for Windows was used (Version 16.0 SPSS, Chicago, IL). Significance was accepted at $p \leq 0.05$.

Results

Two hundred CF subjects were included at baseline and 116 after a mean of 24.5 ± 10.3 months of observational follow-up. The difference between baseline and the number of patients at follow-up is explained by the fact that 30 had not yet completed the second screening, 29 have confirmed CFRD diagnosis at baseline and were referred to the diabetes clinic, 3 were found to be diabetic with random testing at the clinic, 19 were lost at follow-up or moved to another region, 2 received a lung transplant and 1 died. No significant baseline differences in terms of clinical outcomes (BMI and FEV1) were detected between the patients who failed to participate to the follow-up and those included in the present analysis. Characteristics of CF patients used in this study are presented in *Table 1*. Men and women were of similar age, functional pulmonary status and genotype. Men had significantly higher BMIs ($p = 0.034$), whereas women had significantly higher levels of fibrinogen ($p = 0.011$). Furthermore, the proportion of individuals taking enzyme supplementation was lower in women than in men (85.3% versus 73.1%, $p = 0.036$).

As shown in *Figure 1*, there were statistically significant gender differences in glycemic and insulinemic excursions. Glucose levels in men were higher at T_0 , 30 and 60 whereas insulin concentrations in women were higher at T_{60} , 90 and 120. Furthermore, for a similar glucose AUC_{0-120} ($p = 0.488$), women's mean insulin AUC_{0-120} was higher ($p = 0.009$).

Similar observations were made when patients were subdivided into glucose tolerance categories or genotype. NGT and CFRD women displayed lower glucose levels and higher insulinemia than men at different time points of the OGTT (*Supplementary Figure 1*). However, in the IGT group, pre and post-OGTT glucose levels were similar between both genders despite higher post-OGTT insulin levels in women.

When genotype profiling was taken into consideration, similar gender differences were found; and furthermore, within the same gender, homozygous subjects had decreased insulin levels compared to heterozygous ones (*data not shown*).

To explore the relative contribution of insulin secretion as compared to insulin sensitivity, we calculated the disposition index which reflects insulin secretion depending on insulin sensitivity. For similar insulin sensitivity, insulin secretion was higher in women than in men, regardless of the glucose tolerance status (*Figure 2*).

The prospective observational follow-up with a second OGTT testing (mean duration 24.5 ± 10.3 months) was available for 116 patients (57 men and 59 women). Their characteristics are shown in *Table 1*. Age and pulmonary function remained comparable between men and women whereas the BMI difference between both genders no longer existed at follow-up. Fibrinogen levels remained higher in women ($p = 0.012$) than in men. Glucose AUC_{S0-120} were still comparable between men and women ($p = 0.971$) while there was a trend toward increased insulin AUC_{S0-120} in women ($p = 0.078$).

There was no gender difference in the proportions of regressors, progressors and stables ($p = 0.783$). Nevertheless, as shown in *Figure 3*, when the cohort was separated by tertiles of insulin AUC₀₋₃₀ at baseline, women who were in the higher tertile (e.g. higher early insulin secretion capacity; $n = 19$) presented a favorable trend for glucose tolerance since they were classified either stables (84.2%) or regressors (15.8%) between two testings. None of these women were classified as progressors. Interestingly, these results were not observed in men.

Discussion

Since CF women exhibited a higher risk for CFRD and displayed a worse prognosis compared to men, our objective was to investigate the effect of gender on parameters related to glucose tolerance. In a large prospective observational cohort of adult CF patients screened for glucose tolerance but without known diabetes, we showed that, despite similar age and pulmonary function, women displayed higher insulin secretion along with lower or comparable glucose values. This gender difference was neither affected by the glucose tolerance status nor the genotype of the patients. To our knowledge, this is the first demonstration that insulin secretion varies according to gender in CF adults.

Importantly, in women, higher early insulin secretion, as estimated by the upper tertile of insulin AUC_{0-30} , resulted in the maintenance of glucose tolerance. Intriguingly, the deterioration of glucose tolerance status at follow-up was not influenced by the early-phase insulin release at baseline in men. A possible explanation is that insulin levels in women of the upper tertile reached a threshold above which deterioration of glucose tolerance is prevented. A number of studies have already shown that estrogens can improve insulin expression and release¹⁵ and increase pancreatic insulin content¹⁶, reversing the effects of menopause on glucose and insulin metabolism. Furthermore, nuclear estrogens receptor $ER\alpha$ was shown to be partially responsible for the anti-apoptotic effect of estrogens on pancreatic β -cells¹⁷ and to amplify insulin synthesis through direct action on islets¹⁸.

CF women are more likely to have irregular menstrual cycles, precocious menopausal and amenorrhea, leading to faster introduction of contraceptives. Therefore, it would be interesting to investigate plasmatic concentrations of sexual hormones, presence of menstruation and / or contraceptive supplementation.

Several studies have shown that exogenous insulin or higher insulin levels would promote weight gain and lung function maintenance^{19, 20}. However, women in the upper tertile of insulin AUC_{0-30} had similar %FEV1 and BMI than those of the other tertiles.

In our study, there was no difference between men and women in the age of de novo CFRD diagnosis (28 ± 7 and 28 ± 10 respectively) and enzyme supplementation was lower in men compared to women at baseline and at follow-up. One possibility is that women with poorer prognosis are more likely to develop CFRD, and tend to have decreased weight and pulmonary function at a younger age, preceding our screening program. Our results should thus be seen taking into account this potential selection bias.

Nevertheless, it remains interesting that no matter how they were separated, women who had higher insulin release seemed, at least during this relatively short period of time, less at risk of progressing and developing diabetes. More subjects and / or a longer monitoring time line are required to establish clinical relevance of our observation.

Our results thus indicate that adult CF women without previous diagnosis of CFRD present a higher insulin secretion. Furthermore women with the highest insulin secretion did not deteriorate their insulin secretion after 2 years of observational follow-up. The potential implications of this gender difference remain to be established.

Table 1. Cohort characteristics at baseline (n = 200) and after an 24.5 ± 10.3 months follow-up (n = 116)

Characteristics	Baseline		Follow-up		p value baseline	p value follow-up
	Men n = 104	Women n = 96	Men n = 57	Women n = 59		
Homozygous ΔF508 n (%)	55 (52.9)	41 (42.7)	29 (50.9)	20 (33.9)	0.306	0.131
Heterozygous ΔF508 n (%)	38 (36.5)	39 (40.6)	23 (40.4)	28 (47.5)		
Others n (%)	9 (8.6)	13 (13.5)	4 (7.0)	9 (15.3)		
Age (years)	26.6 ± 7.6	25.9 ± 7.8	29.3 ± 7.3	28.7 ± 8.6	0.486	0.982
Enzyme Supplementation	85.3%	73.1%	89.3%	71.2%	0.036	0.016
%FEV1	71.1 ± 22.0	74.4 ± 21.7	71.6 ± 20.6	77.1 ± 20.3	0.299	0.125
BMI (kg/m ²)	21.6 ± 3.0	20.7 ± 3.0	22.6 ± 3.4	21.7 ± 3.3	0.034	0.35
Fibrinogen (g/L)	2.8 ± 0.6	3.1 ± 0.7	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.7	0.011	0.012
CRP (mg/L)	5.7 ± 6.6	6.5 ± 7.5	5.7 ± 11.0	8.0 ± 10.3	0.388	0.446
Glucose AUC ₀₋₁₂₀	477 ± 254	455 ± 196	421 ± 167	420 ± 194	0.488	0.971
Fasting glycemia (mmol/L)	5.7 ± 0.9	5.2 ± 0.6	5.4 ± 0.5	5.2 ± 0.6	< 0.001	0.027
Insulin AUCs ₀₋₁₂₀	3210 ± 2631	4349 ± 3280	3852 ± 1954	4875 ± 3543	0.009	0.078
Insulin AUCs ₀₋₃₀	307 ± 358	350 ± 267	350 ± 364	415 ± 254	0.356	0.292
Insulin AUCs ₃₀₋₁₂₀	1408 ± 1063	2069 ± 1996	1949 ± 1303	2470 ± 2835	0.005	0.223
Fasting insulinemia (μU/mL)	9.8 ± 4.6	10.2 ± 3.9	9.03 ± 4.00	10.66 ± 6.92	0.618	0.139
Stumvoll - sensitivity	0.106 ± 0.024	0.101 ± 0.024	0.088 ± 0.020	0.075 ± 0.021	0.157	0.002
NGT n (%)	63 (60.6)	53 (55.2)	37 (64.9)	34 (57.6)	0.063	0.482
IGT n (%)	22 (21.1)	33 (34.4)	16 (28.1)	17 (28.8)		
CFRD n (%)	19 (18.3)	10 (10.4)	4 (7.0)	8 (13.6)		
Progressors n (%)	-	-	17 (29.8)	17 (28.8)	-	0.783
Stables n (%)	-	-	32 (56.1)	36 (61.0)		
Regressors n (%)	-	-	8 (14.0)	6 (10.2)		

Figures Legends:

Figure 1. Glycemic and Insulinemic excursions at baseline.

(A) Glucose and (B) Insulin excursions during a 2h-OGTT in men (full line) (n=104) and women (dashed line) (n=96) at baseline. Results are mean \pm SEM. Significant difference between men and women: *, $p \leq 0.05$

Figure 2. Insulin Secretion vs. Insulin Sensitivity (disposition index) at baseline.

The disposition index was calculated using the insulin AUC_{0-120} as an index of insulin secretion and the Stumvoll 2001 index of insulin sensitivity in ■: Men with normal glucose tolerance (Men-NGT) (n=63); □: Women with normal glucose tolerance (Women-NGT) (n=53); ▲: Men with impaired glucose tolerance (Men-IGT) (n=22); △: Women with impaired glucose tolerance (Women-IGT) (n=33); ◆: Men with cystic fibrosis related diabetes (Men-CFRD) (n=19); and in ◇: Women with cystic fibrosis related diabetes (Women-CFRD) (n=10). Results are expressed as mean \pm SEM.

Figure 3. Glucose tolerance status evolution.

The evolution of glucose tolerance status was assessed after a follow up of 24.5 ± 10.3 months based on tertiles of insulin area under the curve (AUC_{S0-30}) during an OGTT in men (n=57; panel A) and in women (n=59; panel B). Patients were classified in subgroups of □: Regressors; ■: Stables; ■: Progressors. Results are expressed as percentages of patients in each subgroup.

Supplementary Figures

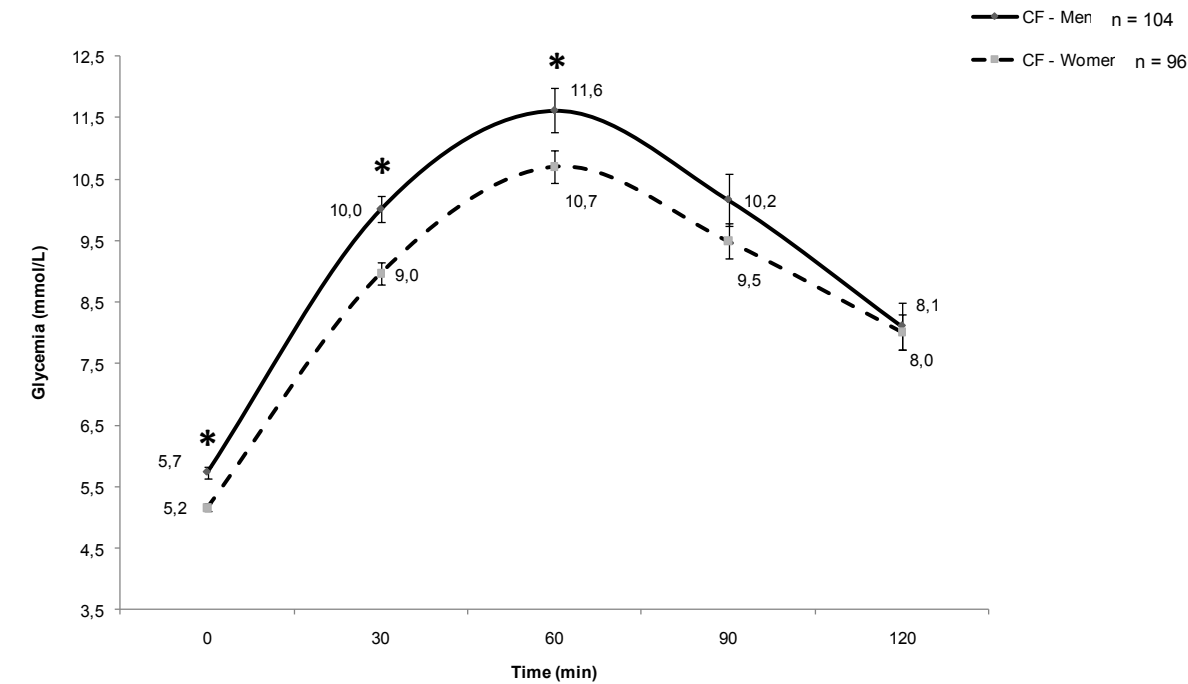
Figure 1. Glycemic and insulineric excursions by status.

Glucose and insulin excursions during a 2h-OGTT at baseline in men (full line) and women (dashed line) divided in subgroups of NGT (panel A and panel B), IGT (panel C and panel D), or CFRD (panel E and panel F). Results are mean \pm SEM. Significant difference between men and women: *, $p \leq 0.05$

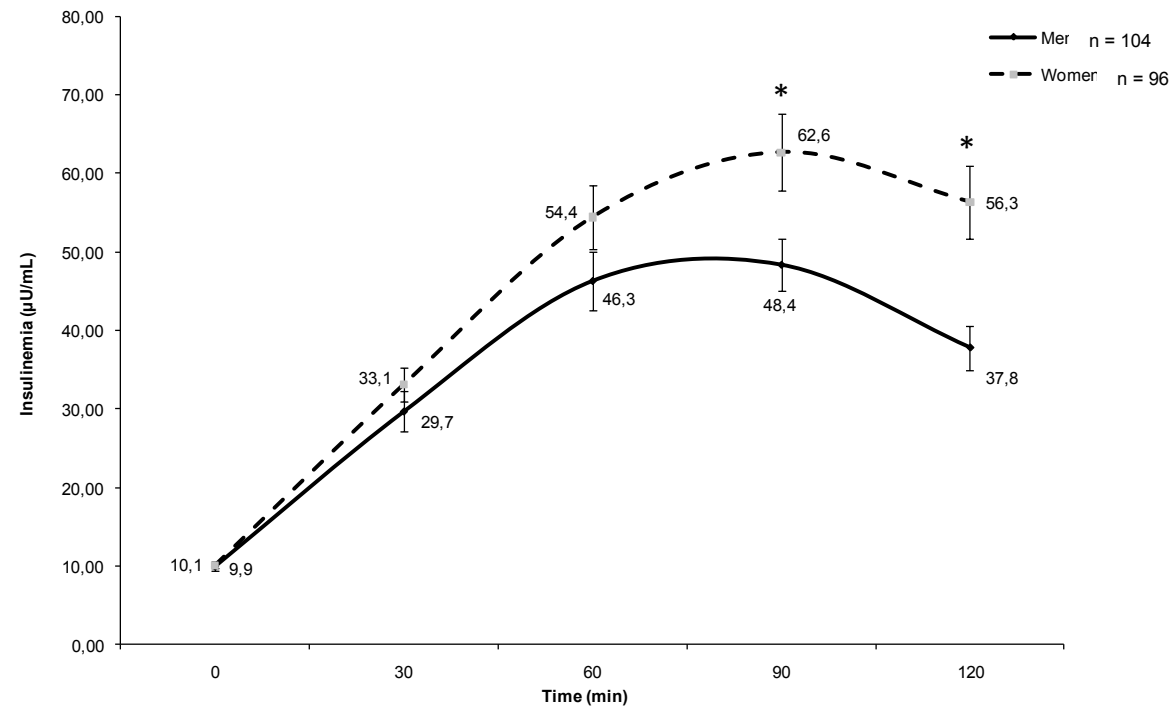
Figure 2. Glycemic and insulineric excursions by genotype

Glucose and insulin excursions during a 2h-OGTT at baseline in men (full line) and women (dashed line) and divided in subgroups of patients Δ F508 homozygous (panel A and panel B); or Δ F508 heterozygous (panel C and panel D). Results are mean \pm SEM. Significant difference between men and women: *, $p \leq 0.05$

Figure 1. Glycemic and Insulinemic excursions at baseline.



Panel A



Panel B

Figure 2. Insulin secretion vs. Insulin Sensitivity (disposition index) at baseline

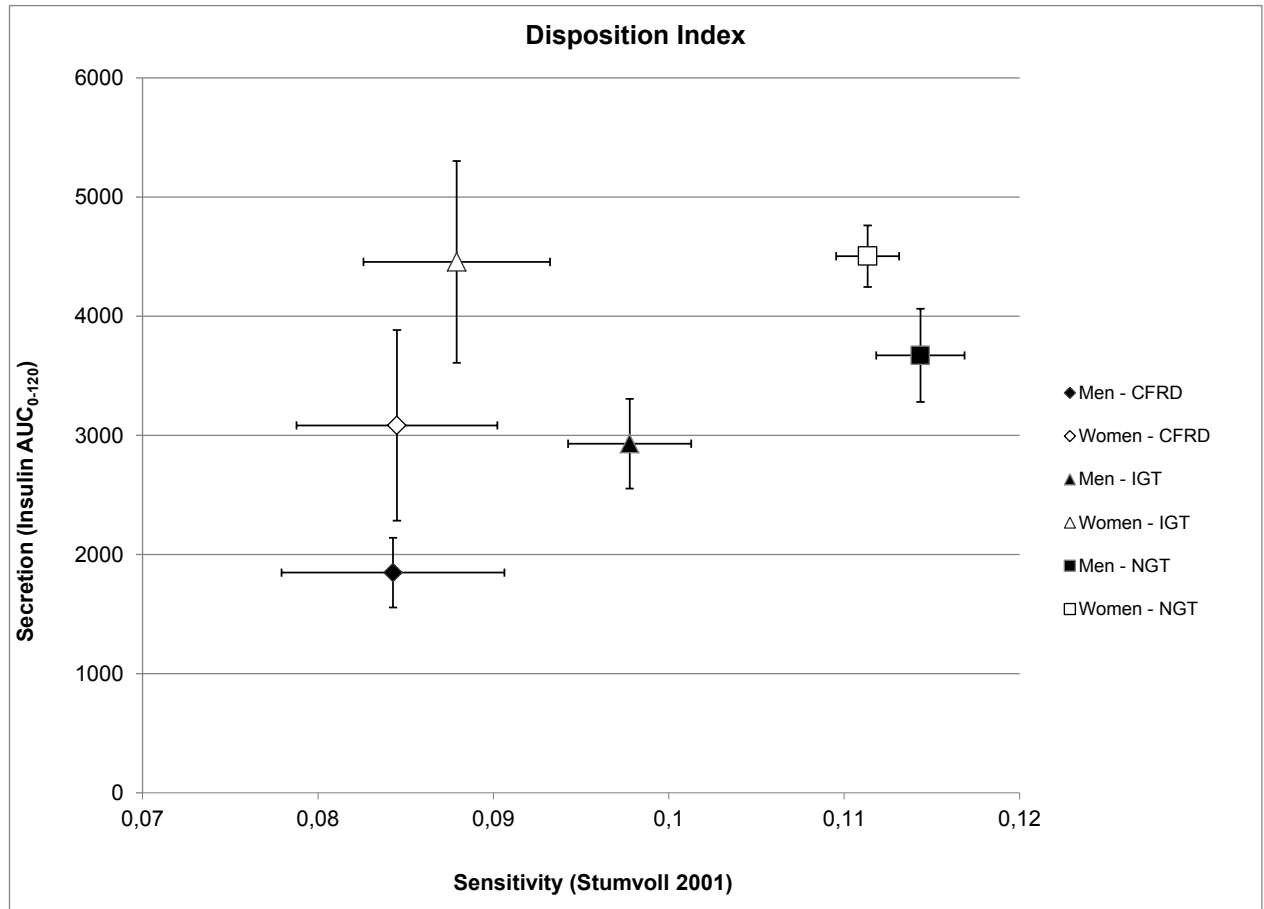
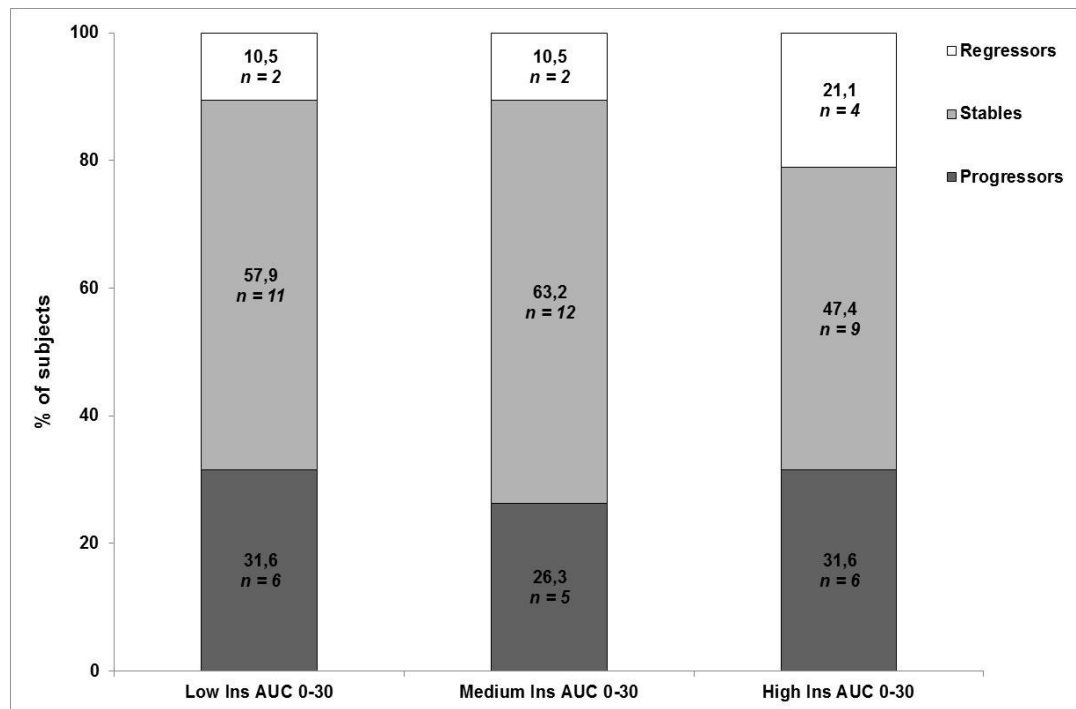
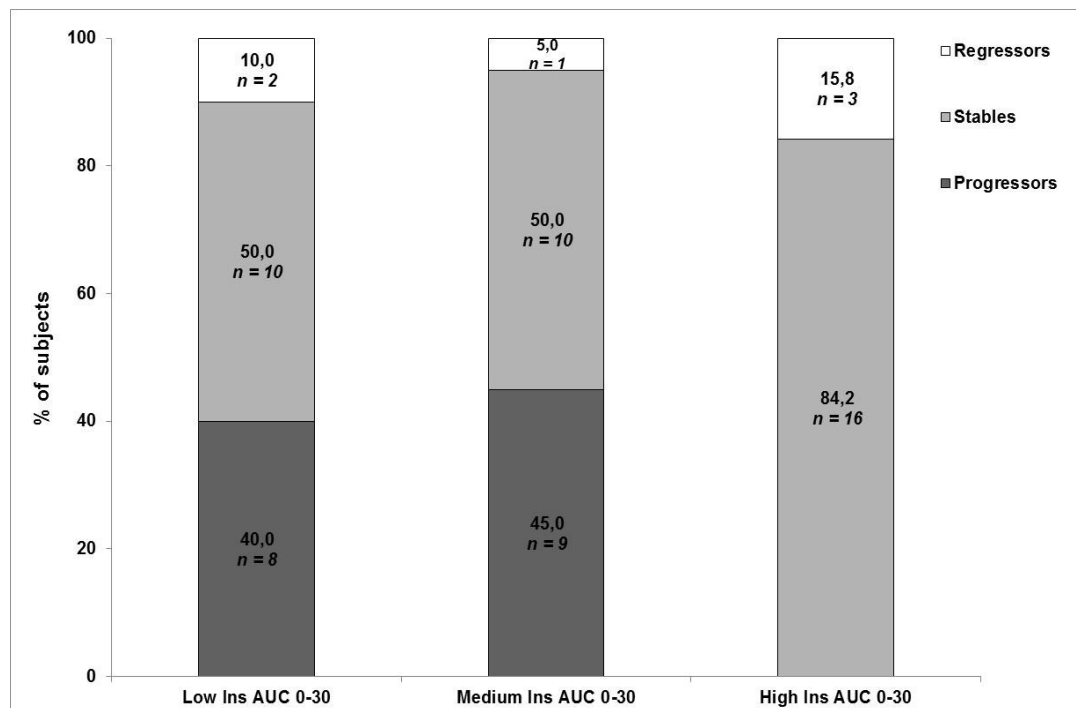
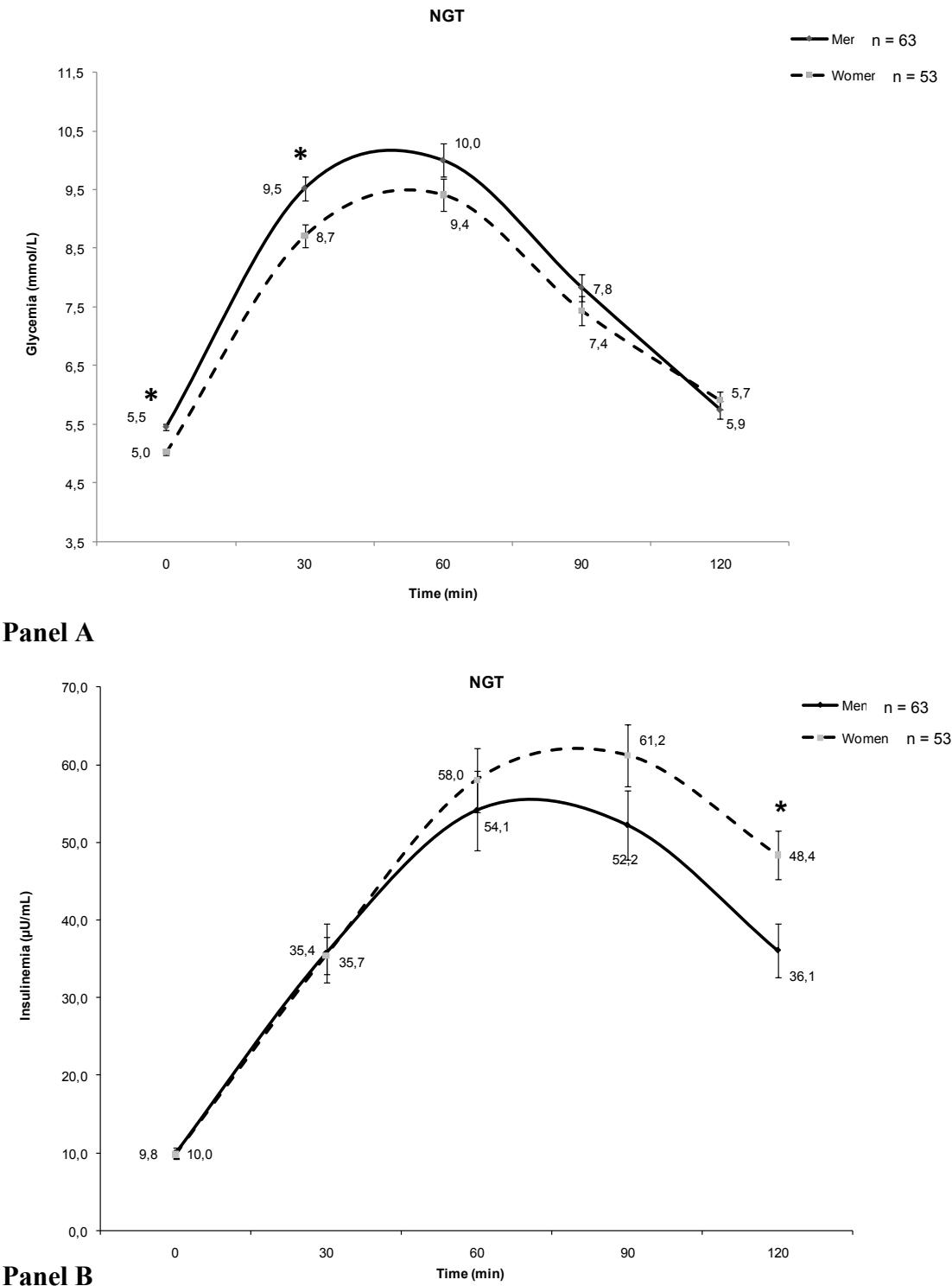
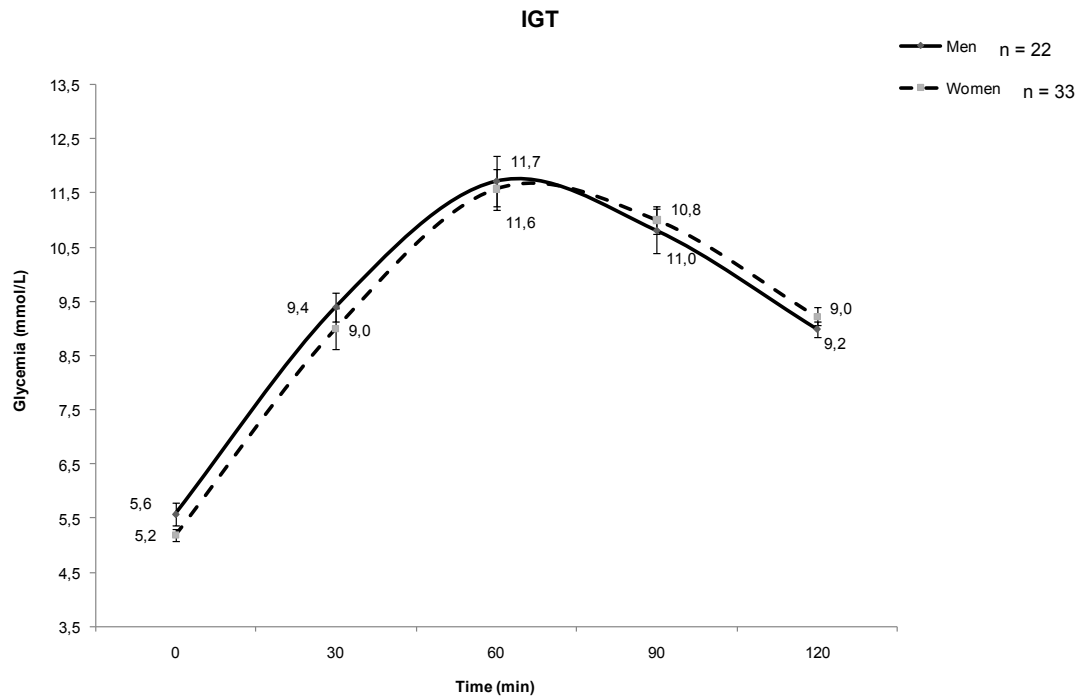


Figure 3. Glucose tolerance status evolution**Panel A****Panel B**

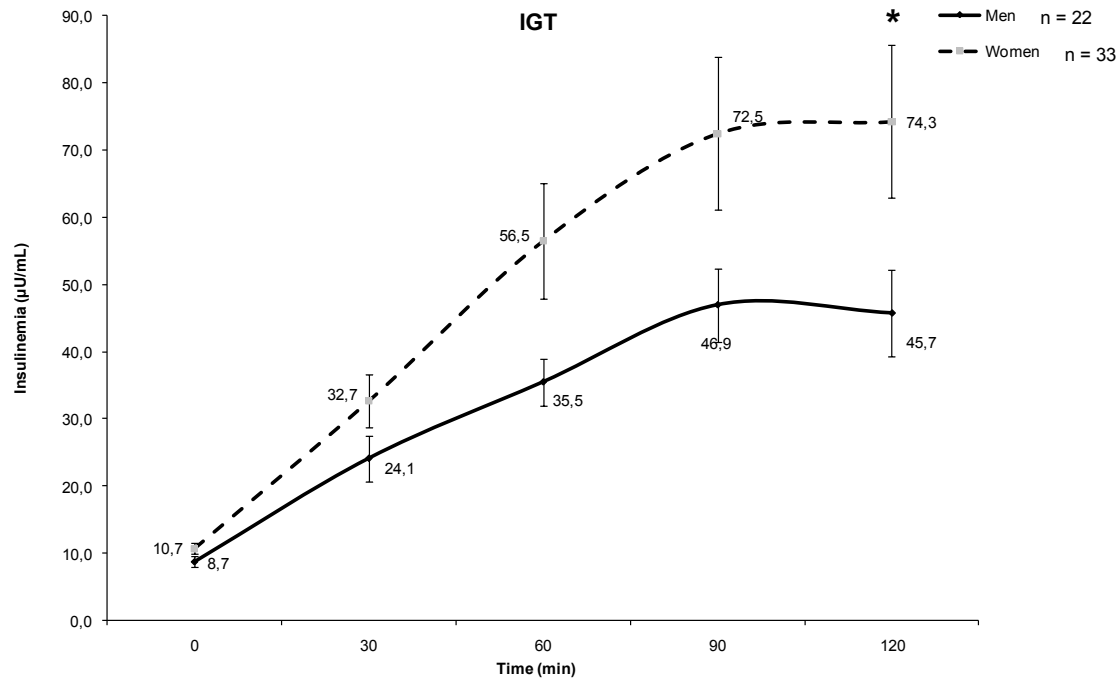
Supplementary Figures

Figure 1. Glycemic and insulinemic excursions by status

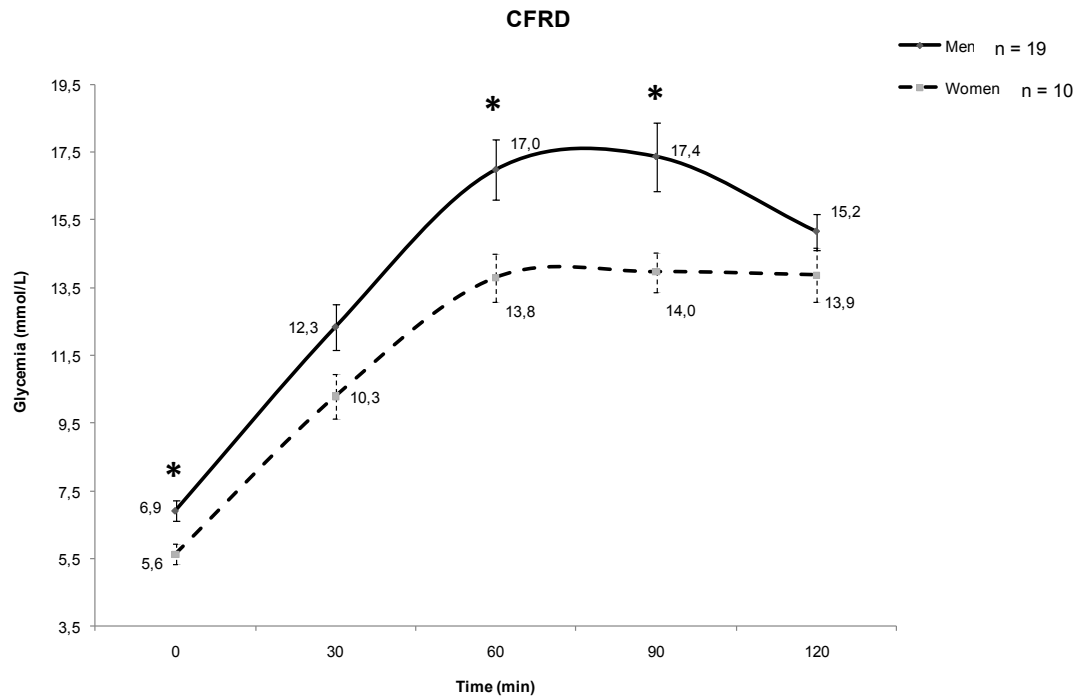




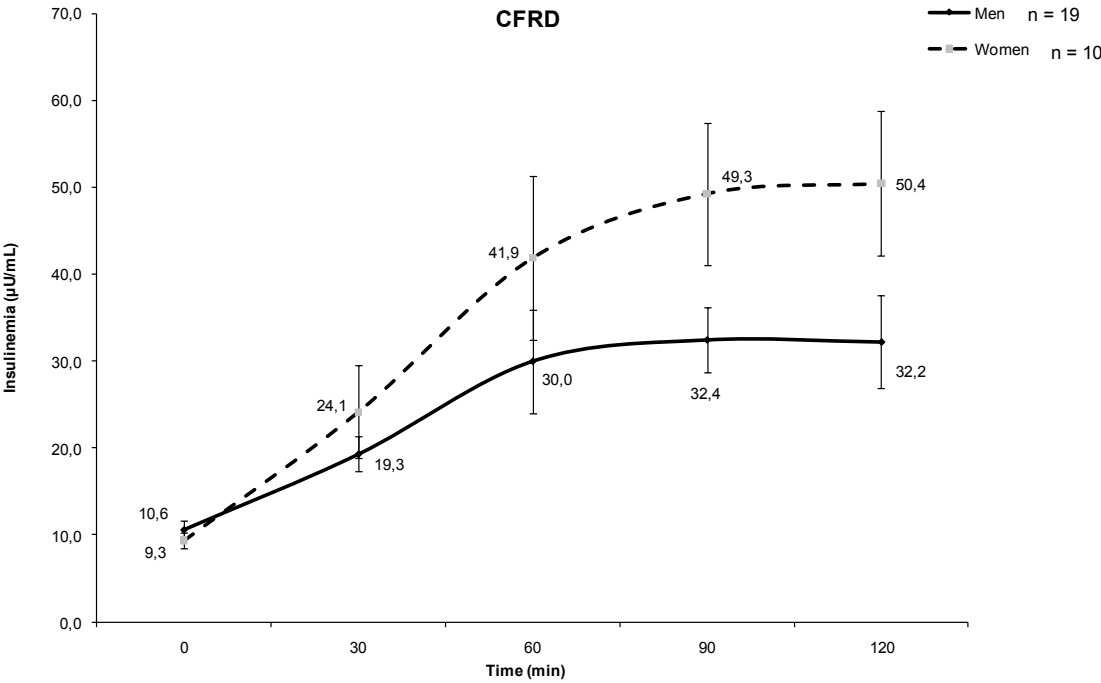
Panel C



Panel D

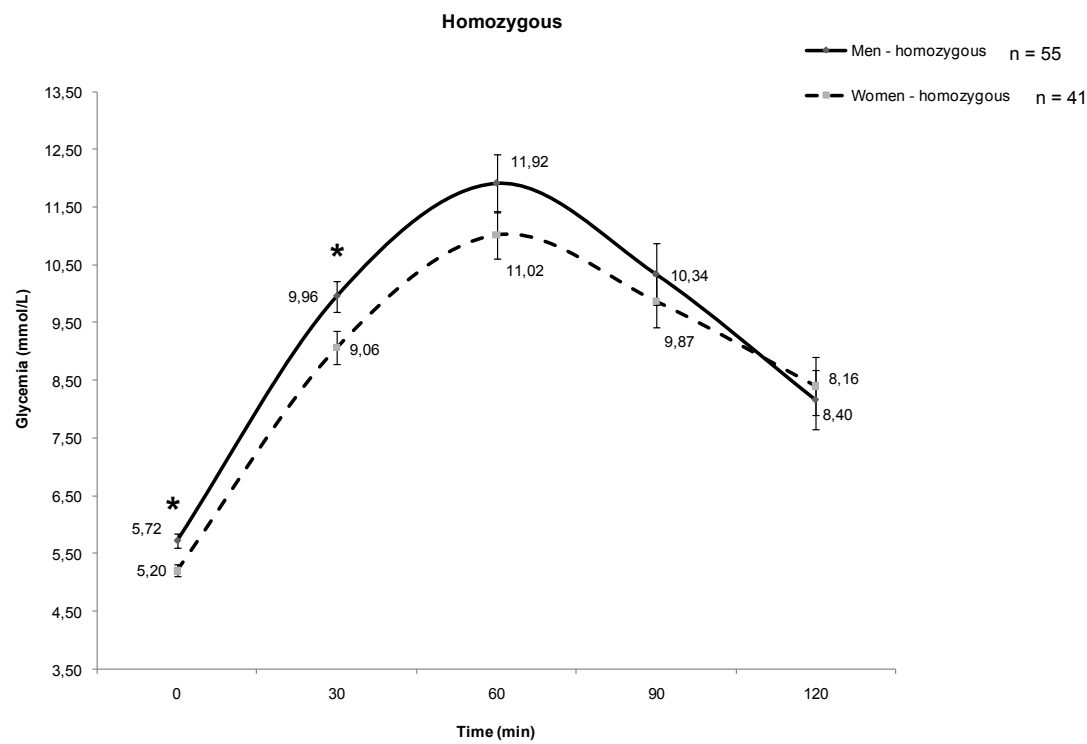


Panel E

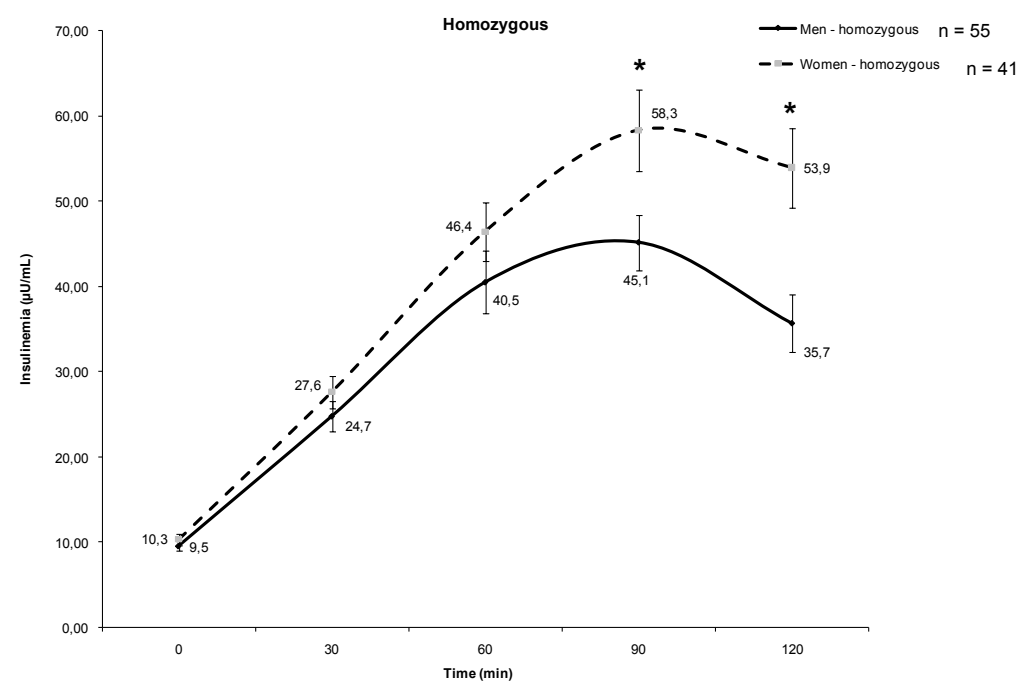


Panel F

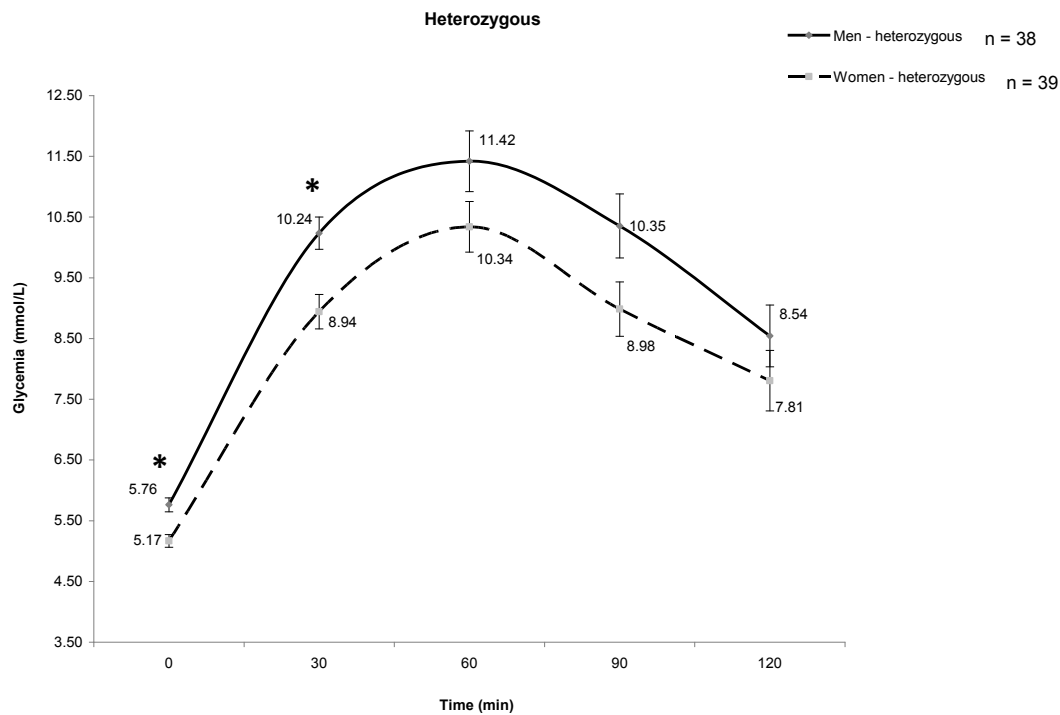
Figure 2. Glycemic and insulinemic excursions by genotype



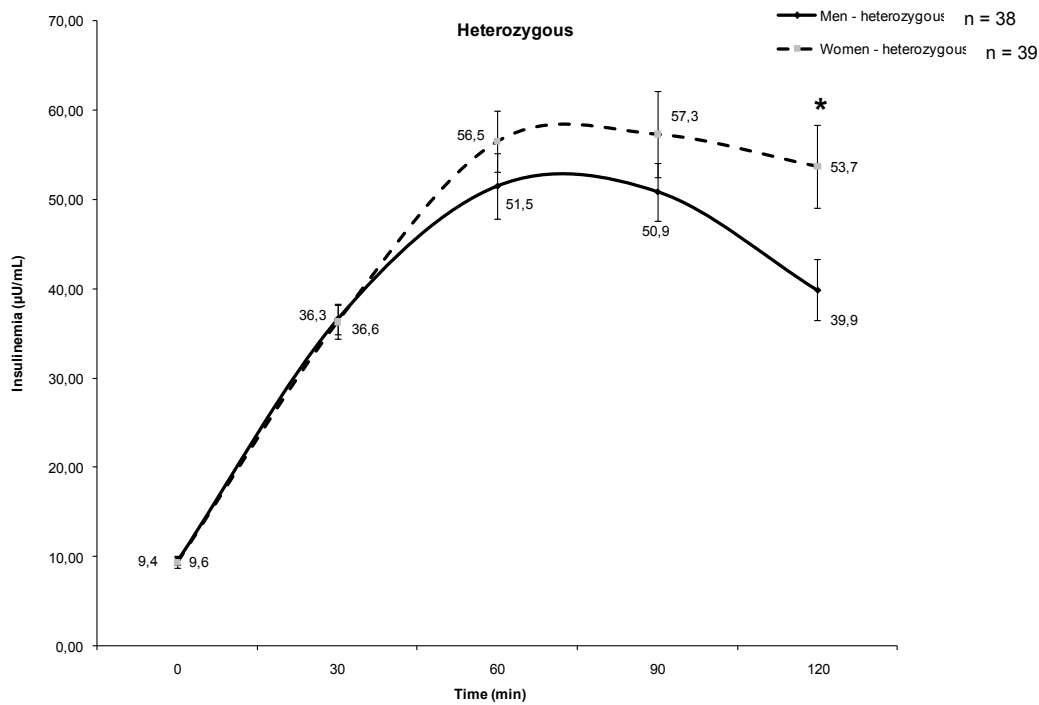
Panel A



Panel B



Panel C



Panel D

References:

1. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry (CPDR) 2009 Report
2. **Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, Levesque R, Chiasson J, Rabasa-Lhoret R.** *Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis.* Diabetes Metab 2005;31 (3 Pt 1):221–32.
3. **Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, Magazzu G, Raimondo G, Arrigo T.** *Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study.* Acta Paediatr. 1999 Apr;88(4):389-93.
4. **Arrigo T, Cucinotta D, Conti Nibali S, Di Cesare E, Di Benedetto A, Magazzù G, De Luca F.** *Longitudinal evaluation of glucose tolerance and insulin secretion in non-diabetic children and adolescents with cystic fibrosis: results of a two-year follow-up.* Acta Paediatr. 1993 Mar;82(3):249-53.
5. **Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B.** *Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study.* Hum Pathol. 1984 Mar;15(3):278-84.
6. **Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, Lavoie A, Lévesque R, Perrier J, Poisson D, Karelis AD, Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R.** *Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status.* J Cyst Fibros. 2007 Nov 30;6(6):376-83. Epub 2007 Apr 3.
7. **Milla CE, Billings J, Moran A.** *Diabetes Is Associated With Dramatically Decreased Survival in Female but Not Male Subjects with Cystic Fibrosis.* Diabetes Care September 2005 vol. 28 no. 9 2141-2144

8. **Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W.** *Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality.* Diabetes Care 2009 Sep;32(9):1626-31. Epub 2009 Jun 19.
9. **Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, Slovis B; CFRD Consensus Conference Committee.** *Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review.* Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2677-83.
10. **Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, Rossi M, Volta C, Viani I, Grzincich GL, Sartori C, Zanzucchi M, Raia V, Terzi C, Pisi G, Zanetti E, Boguszewski MC, Kamoi TO, Bernasconi S.** *Insulin production and resistance in cystic fibrosis: effect of age, disease activity, and genotype.* J Endocrinol Invest. 2012 Mar;35(3):246-53. Epub 2011 Apr 6.
11. **Hammana I, Malet A, Costa M, Brochiero E, Berthiaume Y, Potvin S, Chiasson JL, Coderre L, Rabasa-Lhoret R.** *Normal adiponectin levels despite abnormal glucose tolerance (or diabetes) and inflammation in adult patients with cystic fibrosis.* Diabetes Metab. 2007 Jun;33(3):213-9. Epub 2007 Apr 5.
12. **Canadian Diabetes Association 2008** *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.* Canadian Journal of Diabetes. September 2008, Volume 32, Supplement 1.
13. **Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J.** *Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times.* Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):796-7.
14. **Ziai S, Belson L, Hammana I, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R.** *Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis.* J Cyst Fibros. 2011 Mar;10(2):145. Epub 2010 Dec 30.

15. **Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI.** *Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects.* Drugs. 1994;47 Suppl 2:35-41.
16. **Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquié M, Gauthier BR, Nef S, Stefani E, Nadal A.** *Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha.* PLoS One. 2008 Apr 30;3(4):e2069.
17. **Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, Tsai MJ, Mauvais-Jarvis F.** *Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice.* Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Jun 13;103(24):9232-7. Epub 2006 Jun 5.
18. **Wong WP, Tiano JP, Liu S, Hewitt SC, Le May C, Dalle S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Korach KS, Mauvais-Jarvis F.** *Extranuclear estrogen receptor-alpha stimulates NeuroD1 binding to the insulin promoter and favors insulin synthesis.* Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Jul 20;107(29):13057-62. Epub 2010 Jun 29.
19. **Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ.** *Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes.* Respiration. 2008;76(2):181-6. Epub 2007 Oct 25.
20. **Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, Tullis E, Liou TG, Allen H; Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy Study Group.** *Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial.* Diabetes Care. 2009 Oct; 32(10):1783-8. Epub 2009 Jul 10.

6. Discussion & Conclusion

Étant donné que les femmes FK ont un risque plus élevé de développer le DAFK, nous avons voulu étudier l'effet du sexe sur les paramètres liés à la tolérance au glucose. Notre hypothèse était que les femmes pourraient présenter une sécrétion réduite d'insuline. Dans une large cohorte prospective observationnelle de patients FK adultes, nous avons montré que contrairement à notre hypothèse, malgré un âge et une fonction pulmonaire comparables, les femmes avaient une sécrétion d'insuline plus élevée avec des valeurs glycémiques inférieures ou similaires. Cette différence entre les sexes n'a été ni affectée par le statut de tolérance au glucose, ni par le génotype des patients.

De plus, si on estime la première phase de sécrétion d'insuline par l' AUC_{0-30} , aucune des femmes ayant la meilleure capacité de sécrétion définie par le plus haut tertile n'a détérioré sa tolérance au glucose lors du suivi. Une telle association n'a pas été observée pour les hommes.

Une explication possible est que les niveaux d'insuline chez les femmes du tertile supérieur ont réussi à atteindre un seuil au-dessus duquel la détérioration de la tolérance au glucose est empêchée ou encore que nos critères d'inclusions (adultes de plus de 18 ans sans diabète connu) aient contribué à sélectionner un groupe de patientes avec une meilleure capacité de sécrétion de l'insuline et donc un moindre risque de développer le DAFK. Il est logique de penser que chez des patients stable pour lesquels la sensibilité à l'insuline ne s'est pas modifiée une sécrétion d'insuline réduite mais plus élevée que la moyenne des patients soit un facteur clef du maintien d'une bonne tolérance au glucose.

Les critères cliniques (poids, fonction pulmonaire, etc.) de ces patientes ne permettent pas d'identifier des facteurs explicatifs associés à cette préservation de la sécrétion de l'insuline. Par contre la différence entre les sexes permet d'évoquer le rôle des œstrogènes. Un certain nombre d'études ont déjà montré que les œstrogènes peuvent

améliorer l'expression et la libération de l'insuline ⁸⁹ ainsi qu'augmenter le contenu en insuline du pancréas ⁹⁰ via leur récepteurs ⁹¹. Par ailleurs, il a été démontré que les récepteurs nucléaires aux œstrogènes ER α sont partiellement responsables de l'effet anti-apoptotique des œstrogènes sur les cellules β -pancréatiques ⁹². Les œstrogènes pourraient donc avoir un rôle sur la sécrétion de l'insuline ainsi que la préservation des cellules β -pancréatiques. Malheureusement dans notre étude les niveaux d'œstrogènes n'ont pas été mesurés. Il est néanmoins tentant de spéculer que chez les femmes avec une moindre susceptibilité à développer le DAFK puisqu'elles ne l'ont pas encore développé à l'âge de 18 ans, les œstrogènes pourraient jouer un rôle protecteur sur les cellules β -pancréatiques et donc expliquer la meilleure sécrétion d'insuline observée chez les sujets de sexe féminin. Des études animales dans des modèles de FK devraient explorer le rôle des œstrogènes sur la fonction des cellules β -pancréatiques.

Plusieurs études ont montré que pour les patients atteints de FK, l'insuline exogène ou les niveaux d'insuline plus élevée favoriserait la prise de poids ⁹³ et le maintien de la fonction pulmonaire ³⁵. Cependant, dans notre étude, les femmes dans le tertile supérieur d'AUC₀₋₃₀ d'insuline avaient une fonction pulmonaire FEV₁ et un IMC semblables à ceux des autres tertiles.

De plus, dans notre étude, il n'y avait aucune différence d'âge de diagnostic du DAFK entre les hommes et les femmes. Une possibilité est que les femmes ayant un mauvais pronostic (les plus malades) sont plus susceptibles de développer le DAFK, et ont tendance à avoir une diminution du poids et de la fonction pulmonaire à un plus jeune âge, précédant ainsi notre programme de dépistage. Nos résultats devraient donc être considérés en tenant compte de ce biais de sélection potentiel. Avec une plus longue période d'observation que celle retenue pour ce mémoire (± 24 mois) nous pourrions aussi observer si ce groupe de femmes qui présentent cette meilleure sécrétion présentent une évolution favorable de paramètres cliniques importants comme le poids, la fonction pulmonaire et la survenue du DAFK.

Il est très intéressant de noter que peu importe la façon dont notre cohorte a été séparée selon le génotype ou le statut de tolérance au glucose, les femmes secrétaient le plus d'insuline. Le fait que cette nous observons une meilleur sécrétion de l'insuline pour les femmes dans toutes ces situations suggère que notre observation est robuste. De plus, sur une période d'observation de 2 ans les femmes avec la meilleure sécrétion précoce de l'insuline après une charge de glucose (AUC_{0-30}) ont un faible risque de progression vers le diabète. Si nos résultats sont confirmés cela pourrait signifier que ce groupe de femmes nécessite un dépistage du DAFK moins fréquent ce qui contribuerait à soulager le travail des cliniques de FK. Il est aussi possible que le pronostic clinique (poids et fonction pulmonaire) de ces patientes soit meilleur mais cela devra être confirmé dans des études plus longues, idéalement avec plus de patients et dans d'autres cohortes. Identifier un sous-groupe de patients à moindre risqué de dégradation clinique pourrait permettre d'individualiser le suivi et de moduler les interventions thérapeutiques.

Nos résultats indiquent donc que contrairement à notre hypothèse, les femmes adultes FK, sans diagnostic antérieur de DAFK, présentent une sécrétion d'insuline plus élevées que des hommes de même âge, corpulence et avec la même fonction pulmonaire. Par ailleurs les femmes ayant une sécrétion d'insuline plus élevée ont maintenu leur tolérance au glucose stable après deux ans de suivi. Les implications potentielles de cette différence entre les sexes doivent être confirmées et restent à établir mais il est possible que ces données aident à identifier un groupe à moindre risque de développer le DAFK et la dégradation clinique (poids et fonction pulmonaire) qui y est associée.

7. Perspectives

Les résultats obtenus dans cette étude pourraient entraîner de nombreuses perspectives en recherche clinique sur le diabète, pour les personnes atteintes de fibrose kystique.

En effet, dans notre étude, nous avons constaté que les femmes FK avaient des concentrations d'insuline plus élevées que les hommes et que cela semblait être due à une **sécrétion d'insuline** plus élevée. Le suivi prospectif nous a permis de déterminer que cette sécrétion plus élevée d'insuline était associée à une évolution plus favorable pour la tolérance au glucose.

Il serait donc intéressant de confirmer nos observations :

- * en validant nos valeurs d'insulinémie (par un dosage du peptide-C par exemple),
- * en intégrant plus de sujets FK,
- * en intégrant des sujets contrôles (non-FK),
- * en réalisant une analyse longitudinale plus longue.

Le but final étant de pouvoir ajouter une indication clinique probante dans le dépistage du DAFK. Ainsi, un dépistage plus pointu du diabète permettra éventuellement de favoriser une meilleure prise en charge des patients FK, d'éviter les complications du DAFK et peut-être, à plus ou moins long terme, celles du diabète en général.

8. Bibliographie – Références

1. Rapport du Registre canadien de données sur les patients - RCDP 2009
2. **Arrigo T, Cucinotta D, Conti Nibali S, Di Cesare E, Di Benedetto A, Magazzù G, De Luca F.** *Longitudinal evaluation of glucose tolerance and insulin secretion in non-diabetic children and adolescents with cystic fibrosis: results of a two-year follow-up.* Acta Paediatr. 1993 Mar;82(3):249-53.
3. **Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, Magazzu G, Raimondo G, Arrigo T.** *Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study.* Acta Paediatr. 1999 Apr;88(4):389-93.
4. **Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B.** *Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study.* Hum Pathol 1984 Mar;15(3):278-84
5. **Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, Rossi M, Volta C, Viani I, Grzincich GL, Sartori C, Zanzucchi M, Raia V, Terzi C, Pisi G, Zanetti E, Boguszewski MC, Kamoi TO, Bernasconi S.** *Insulin production and resistance in cystic fibrosis: effect of age, disease activity, and genotype.* J Endocrinol Invest. 2012 Mar;35(3):246-53. Epub 2011 Apr 6.
6. **Milla CE, Billings J, Moran A.** *Diabetes Is Associated With Dramatically Decreased Survival in Female but Not Male Subjects With Cystic Fibrosis.* Diabetes Care September 2005 vol. 28 no. 9 2141-2144
7. **Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, Slovis B; CFRD Consensus Conference Committee.** *Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review.* Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2677-83.

8. **Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W.** *Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality.* Diabetes Care 2009 Sep;32(9):1626-31. Epub 2009 Jun 19
9. **Taylor CJ.** *Chronic pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene.* Gut. 1999 Jan;44(1):8-9.
10. **Cutting GR.** *Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis.* Ann N Y Acad Sci. 2010 Dec;1214:57-69
11. <http://georges.dolisi.free.fr/Diabete/Insuline.htm> - **consulté le 02 juin 2012**
12. **Ratjen F, Döring G.** *Cystic fibrosis.* Lancet. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
13. **Adler AI, Gunn E, Haworth CS, Bilton D.** *Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes.* Diabet Med. 2007 Oct;24(10):1143-8.
14. http://www.elm.manchester.ac.uk/pub_projects/2000/mnby7lc2/pancreas.htm - **consulté le 02 juin 2012**
15. Patient Registry – Annual Data Report 2006
16. **Rome S, Clément K, Rabasa-Lhoret R, Loizon E, Poitou C, Barsh GS, Riou JP, Laville M, Vidal H.** *Microarray profiling of human skeletal muscle reveals that insulin regulates approximately 800 genes during a hyperinsulinemic clamp.* J Biol Chem. 2003 May 16;278(20):18063-8. Epub 2003 Mar 5.
17. **Daneman D.** *Type 1 diabetes.* Lancet. 2006 Mar 11;367(9513):847-58.
18. **Canadian Journal of Diabetes.** *Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada.* Septembre 2008, vol 32, Supp. 1

19. **Gerich JE, Dailey G.** *Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance.* MedGenMed. 2004 Aug 26;6(3 Suppl):11.
20. **U.K. prospective diabetes study 16.** *Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease.* U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995 Nov;44(11):1249-58. Erratum in Diabetes 1996 Nov;45(11):1655.
21. **Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B.** *Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test.* Obesity (Silver Spring). 2008 Aug;16(8):1901-7. Epub 2008 Jun 12.
22. **Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP.** *Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function.* Diabetes. 1993 Nov;42(11):1663-72.
23. **Hanson RL, Imperatore G, Narayan KM, Roumain J, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC.** *Family and genetic studies of indices of insulin sensitivity and insulin secretion in Pima Indians.* Diabetes Metab Res Rev. 2001 Jul-Aug;17(4):296-303.
24. **Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.** *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* J Clin Invest. 1999 Sep;104(6):787-94
25. **Curry DL, Bennett LL, Grodsky GM.** *Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas.* Endocrinology 83:572–584, 1968

26. **Gerich JE.** *Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes?* Diabetes. 2002 Feb;51 Suppl 1:S117-21
27. **Barg S, Eliasson L, Renström E, Rorsman P.** *A subset of 50 secretory granules in close contact with L-type Ca²⁺ channels accounts for first-phase insulin secretion in mouse beta-cells.* Diabetes. 2002 Feb;51 Suppl 1:S74-82.
28. **Rutter GA, Tsuboi T.** *Kiss and run exocytosis of dense core secretory vesicles.* Neuroreport. 2004 Jan 19;15(1):79-81.
29. **Rorsman P, Eliasson L, Renström E, Gromada J, Barg S, Göpel S.** *The Cell Physiology of Biphasic Insulin Secretion.* News Physiol Sci. 2000 Apr;15:72-77.
30. **Henquin JC, Ishiyama N, Nenquin M, Ravier MA, Jonas JC.** *Signals and pools underlying biphasic insulin secretion.* Diabetes. 2002 Feb;51 Suppl 1:S60-7.
31. <http://quizlet.com/3223016/hormonal-regulation-of-fuel-metabolism-fedfasting-cycle-51-flash-cards/> - *consulté le 02 juin 2012*
32. **Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, Lavoie A, Lévesque R, Perrier J, Poisson D, Karelis AD, Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R.** *Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status.* J Cyst Fibros. 2007 Nov 30;6(6):376-83. Epub 2007 Apr 3.
33. **Hammana I, Potvin S, Tardif A, Berthiaume Y, Coderre L, Rabasa-Lhoret R.** *Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis patients.* J Cyst Fibros. 2009 Dec;8(6):378-81. Epub 2009 Sep 25.

34. **Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C.** *Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis.* Eur J Pediatr. 1992 Sep;151(9):684-7.
35. **Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, Tullis E, Liou TG, Allen H; Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy Study Group.** *Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial.* Diabetes Care. 2009 Oct;32(10):1783-8. Epub 2009 Jul 10.
36. **Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE.** *The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes.* Eur J Clin Invest. 2002 Jun;32 Suppl 3:35-45.
37. **Tripathy D, Wessman Y, Gullström M, Tuomi T, Groop L.** *Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp.* Diabetes Care. 2003 May;26(5):1395-401.
38. **Cucinotta D, Conti Nibali S, Arrigo T, Di Benedetto A, Magazzù G, Di Cesare E, Costantino A, Pezzino V, De Luca F.** *Beta cell function, peripheral sensitivity to insulin and islet cell autoimmunity in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance.* Horm Res. 1990;34(1):33-8.
39. **Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, Seaquist ER.** *Insulin sensitivity in cystic fibrosis.* Diabetes. 1994 Aug;43(8):1020-6.
40. **Lanng S, Thorsteinsson B, Røder ME, Nerup J, Koch C.** *Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance.* Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Aug;41(2):217-23.

41. **Holl RW, Wolf A, Thon A, Bernhard M, Buck C, Missel M, Heinze E, von der Hardt H, Teller WM.** *Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Aug;25(2):188-93.
42. **Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK.** *Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis.* J Pediatr. 1997 Jun;130(6):948-56.
43. **Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J.** *Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity.* Diabetes Care. 2000 Mar;23(3):295-301.
44. **Matsuda M, DeFronzo RA.** *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp.* Diabetes Care. 1999 Sep;22(9):1462-70.
45. **Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ.** *A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test.* Diabetes Care. 2001 Mar;24(3):539-48.
46. **Ziai S, Belson L, Hammana I, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R.** *Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis.* J Cyst Fibros. 2011 Mar;10(2):145. Epub 2010 Dec 30.
47. **Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH; American Diabetes Association.** *Physical activity/exercise and diabetes mellitus.* Diabetes Care. 2003 Jan;26 Suppl 1:S73-7.
48. **Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association.** *Exercise and type 2 diabetes:*

the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):e147-67.

49. **Borghouts LB, Keizer HA.** *Exercise and insulin sensitivity: a review. Int J Sports Med. 2000 Jan;21(1):1-12.*
50. **American Diabetes Association.** *Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care. 2011 Jan;34 Suppl 1:S11-61*
51. **Plotnikoff RC, Courneya KS, Trinh L, Karunamuni N, Sigal RJ.** *Aerobic physical activity and resistance training: an application of the theory of planned behavior among adults with type 2 diabetes in a random, national sample of Canadians. Int J Behav Nutr Phys Act. 2008 Dec 2;5:61.*
52. **Moran A, Phillips J, Milla C.** *Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care. 2001 Oct;24(10):1706-10.*
53. **Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W.** *Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1626-31. Epub 2009 Jun 19.*
54. **Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee.** *Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2697-708.*
55. **Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y, Chiasson JL, Coderre L, Rabasa-Lhoret R.** *No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-*

- related diabetes. Diabetes Metab. 2008 Dec; 34(6 Pt 1):568-73. Epub 2008 Oct 14.*
56. **Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group.** *Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008 May;108(5):832-9.*
 57. **Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B; Investigators of the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis.** *Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2001 Nov;32(5):343-50.*
 58. **Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ.** *Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. J Pediatr. 2005 May;146(5):681-7.*
 59. **Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, Klein DJ.** *Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. J Pediatr. 1988 Mar;112(3):373-7.*
 60. **Hameed S, Morton JR, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, Woodhead HJ, Walker JL, Neville KA, Campbell TA, Jaffé A, Verge CF.** *Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. Arch Dis Child. 2012 May;97(5):464-7. Epub 2011 Apr 14.*
 61. **Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, Skalická V, Šumník Z, Vávrová V, Lebl J.** *Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-*

- stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24 (7-8):449-54.
62. **Wang Y, Cela E, Gagnon S, Sweezey NB.** *Estrogen aggravates inflammation in Pseudomonas aeruginosa pneumonia in cystic fibrosis mice. Respir Res.* 2010 Nov 30;11:166.
 63. **Demko CA, Byard PJ, Davis PB.** *Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. J Clin Epidemiol.* 1995 Aug;48(8):1041-9.
 64. **Davis PB.** *The gender gap in cystic fibrosis survival. J Gend Specif Med.* 1999 Mar-Apr;2(2):47-51.
 65. **Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, Barboa CM, St Clair CG, Young RL, Nichols DP, Janssen JS, Huitt GA, Iseman MD, Daley CL, Taylor-Cousar JL, Accurso FJ, Saavedra MT, Sontag MK.** *Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):614-26. Epub 2010 May 6.
 66. **Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B.** *Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am J Epidemiol.* 1997 May 1;145(9):794-803.
 67. **Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B.** *A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. Eur Respir J.* 2000 Dec;16(6):1056-60.
 68. **Collins CE, O'Loughlin EV, Henry R.** *Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Mar;26(3):258-62.
 69. **Allen JR, McCauley JC, Selby AM, Waters DL, Gruca MA, Baur LA, Van Asperen P, Gaskin KJ.** *Differences in resting energy expenditure*

between male and female children with cystic fibrosis. J Pediatr. 2003 Jan;142(1):15-9

70. **de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, Aaron SD.** *Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis.* Thorax. 2011 Aug;66(8):680-5. Epub 2011 Jun 15.
71. **Johannesson M, Lúdvíksdóttir D, Janson C.** *Lung function changes in relation to menstrual cycle in females with cystic fibrosis.* Respir Med. 2000 Nov;94(11):1043-6
72. **Fanelli T, Cardone RA, Favia M, Guerra L, Zaccolo M, Monterisi S, De Santis T, Riccardi SM, Reshkin SJ, Casavola V.** *Beta-oestradiol rescues DeltaF508CFTR functional expression in human cystic fibrosis airway CFBE41o- cells through the up-regulation of NHERF1.* Biol Cell. 2008 Jul;100(7):399-412
73. **Rochwerger L, Buchwald M.** *Stimulation of the cystic fibrosis transmembrane regulator expression by estrogen in vivo.* Endocrinology. 1993 Aug;133(2):921-30.
74. **Goodstadt L, Powell T, Figtree GA.** *17beta-estradiol potentiates the cardiac cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride current in guinea-pig ventricular myocytes.* J Physiol Sci. 2006 Feb;56(1):29-37.
75. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.* Diabetes Care 27:1047–1053.
76. **Dorman JS.** *Risk factors for insulin-dependent diabetes.* Diabetes in America. 2nd edn. NIH Publication No.95-1468, pp165-177

77. **Beeson PB.** *Age and sex associations of 40 autoimmune diseases.* Am J Med. 1994 May;96(5):457-62.
78. **Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators.** *Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial.* Diabetologia. 2004 Jul;47(7):1175-87. Epub 2004 Jul 14.
79. **Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.** *Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med. 2003 Jan 7;138(1):1-9.
80. **Liu S, Le May C, Wong WP, Ward RD, Clegg DJ, Marcelli M, Korach KS, Mauvais-Jarvis F.** *Importance of extranuclear estrogen receptor-alpha and membrane G protein-coupled estrogen receptor in pancreatic islet survival.* Diabetes. 2009 Oct;58(10):2292-302. Epub 2009 Jul 8.
81. **Sims EJ, Green MW, Mehta A.** *Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes.* Diabetes Care. 2005 Jul;28(7):1581-7
82. **Verma N, Bush A, Buchdahl R.** *Is There Still a Gender Gap in Cystic Fibrosis?* Chest. 2005 Oct;128(4):2824-34.
83. **Miller RJ, Tildesley HD, Wilcox PG, Zhang H, Kreisman SH.** *Sex disparities in effects of cystic fibrosis-related diabetes on clinical outcomes: a matched study.* Can Respir J. 2008 Sep;15(6):291-4.
84. **Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, McKenzie S; Investigators of the**

- ERCF.** *European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations.* Pediatr Pulmonol. 2001 Jan;31(1):1-12.
85. **Hamdi I, Payne SJ, Barton DE, McMahon R, Green M, Shneerson JM, Hales CN.** *Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes mellitus.* Clin Genet. 1993 Apr;43(4):186-9.
86. **Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buysschaert M.** *Glucose homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with CFTR gene deltaF508 mutation.* Diabetes Care. 2007 May;30(5):1187-92. Epub 2007 Mar 2.
87. **Cotellessa M, Minicucci L, Diana MC, Prigione F, Di Febbraro L, Gagliardini R, Manca A, Battistini F, Taccetti G, Magazzù G, Padoan R, Pizzamiglio G, Raia V, Iapichino L, Cardella F, Grinzich G, Lucidi V, Tuccio G, Bignamini E, Salvatore D, Lorini R.** *Phenotype / genotype correlation and cystic fibrosis related diabetes mellitus (Italian Multicenter Study).* J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Sep-Oct;13(8):1087-93.
88. **Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J.** *Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times.* Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):796-7.
89. **Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI.** *Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects.* Drugs. 1994;47 Suppl 2:35-41.
90. **Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquié M, Gauthier BR, Nef S, Stefani E, Nadal A.** *Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha.* PLoS One. 2008 Apr 30;3(4):e2069.

91. **Wong WP, Tiano JP, Liu S, Hewitt SC, Le May C, Dalle S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Korach KS, Mauvais-Jarvis F.** *Extranuclear estrogen receptor-alpha stimulates NeuroD1 binding to the insulin promoter and favors insulin synthesis.* Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Jul 20;107(29):13057-62. Epub 2010 Jun 29.
92. **Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, Tsai MJ, Mauvais-Jarvis F.** *Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice.* Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Jun 13;103(24):9232-7. Epub 2006 Jun 5.
93. **Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ.** *Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes.* Respiration. 2008;76(2):181-6. Epub 2007 Oct 25.

